

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**UNIDAD DE POSTGRADO**

**Evaluación del riesgo por toxicidad crónica a la  
exposición de Cadmio en animales de experimentación**

**TESIS**

para optar al grado académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica

**AUTOR**

Mesías Moisés García Ortiz

**ASESOR**

Eloisa M. Hernández Fernández

**Lima – Perú**

**2008**



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR  
AL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

Siendo las 09.00 a.m. del 16 de diciembre de 2008 se reunieron en el Auditorio de la Unidad de Post-Grado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Examinador de Sustentación de la Tesis, presidido por el Dr. Pedro Cotillo Zegarra e integrado por los siguientes miembros: Dra. Nancy Lozano Reyes, Dra. Eloisa Hernández Fernández, Dr. José Ernesto Ráez González y Dra. Elizabeth Gonzáles Loayza para la sustentación oral y pública de la Tesis intitulada: "EVALUACIÓN DEL RIESGO POR TOXICIDAD CRÓNICA CON CADMIO EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN", del señor Magíster en Recursos Vegetales y Terapéuticos MESÍAS MOISÉS GARCÍA ORTIZ.

Acto seguido se procedió a la exposición de la Tesis, con el fin de optar al Grado Académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación el Jurado Examinador de Sustentación de la Tesis procedió a la votación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

*Sobresaliente en recomendación de publicación*

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al señor Magíster en Recursos Vegetales y Terapéuticos MESÍAS MOISÉS GARCÍA ORTIZ, el Grado Académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica.

Siendo las *10:40* hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las *10:45* hrs. del 16 de diciembre de 2008

*[Firma]*  
Dr. Pedro Cotillo Zegarra (P.P., D.E.)  
Presidente

*[Firma]*  
Dra. Nancy Lozano Reyes (P.P., D.E.)  
Miembro

*[Firma]*  
Dr. José Ernesto Ráez González (P.P., T.C.)  
Miembro

*[Firma]*  
Dra. Eloisa Hernández Fernández (P.P., D.E.)  
Miembro

*[Firma]*  
Dra. Elizabeth Gonzáles Loayza (P.P., D.E.)  
Miembro

**Observaciones:**

## **RECONOCIMIENTO**

Muy en especial a la asesora del presente trabajo:

**Dra. Eloisa M. Hernández Fernández**

**Asimismo a todas las personas que han hecho posible la realización del mismo:**

- Q. F. Haydee Zuñiga
- Q. F. Elena Naucapoma
- Bch. Marina Marin
- Q. F. Angélica Yacsavilca
- Q. F. Alfonso Apesteguía
- Srta. Elizabeth Nuñuyero

**Asimismo a los miembros del jurado examinador y calificador:**

- Dr. Pedro Cutillo Zegarra
- Dr. Ernesto Ruez Acosta
- Dra. Nancy Lozano Reyes
- Dra. Elizabeth Gonzáles Loayza
- Dra. Eloisa Hernández

*A mis padres Germán e Irene  
a quienes dedico el presente  
trabajo con mucho amor.*

*A mi esposa Leonor por su  
apoyo y agradeciendo a la vida  
por los continuos éxitos que  
compartimos.*

*A Tatiana que es mi  
adoración.*

*A Gustavo y Joanna por  
compartir mis anhelos.*

# **CONTENIDO**

RESUMEN

SUMARY

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
 <b>II. GENERALIDADES</b>	 <b>3</b>
2.1. Cadmio: Fuentes y Vías de Exposición	3
2.2. Toxicocinética del Cadmio	5
2.3. Toxodinamia del Cadmio	9
2.4. Información y Trabajos Realizados Sobre el Cadmio	11
2.5. Estudios del Material Biológico	13
2.5.1. Teratogénesis	13
2.6. Clínica	16
2.6.1. Manifestaciones Agudas	17
2.6.2. Manifestaciones Crónicas	18
2.6.3. Manifestaciones Específicas	19
 <b>III. PARTE EXPERIMENTAL</b>	 <b>23</b>
3.1. Materiales	23
3.1.1. Material Biológico	23
3.1.2. Material , Equipos y Reactivos	23

<b>3.2. Métodos</b>	24
<b>3.2.1. Ensayos Preliminares</b>	24
<b>3.2.2. Evaluación de la Toxicidad Crónica</b>	25
<b>3.2.3. Control de Toxicidad</b>	33
<b>3.2.4. Observación de Órganos Internos (Macroscópico)</b>	34
<b>3.2.5. Observación Macroscópica Externa</b>	34
<b>3.2.6. Estudio Histopatológico</b>	35
<b>3.2.7. Análisis Estadístico</b>	35
 <b>IV. RESULTADOS</b>	 36
<b>4.1. Evaluación de la Toxicidad Crónica</b>	36
<b>4.2. Resultados de Control de Toxicidad</b>	50
 <b>V. DISCUSIÓN</b>	 78
 <b>VI. CONCLUSIONES</b>	 85
 <b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	 86
 <b>IX. ANEXOS</b>	 97

## **RESUMEN**

El cadmio es un metal que esta tomando importancia en los últimos años como principal contaminante ambiental; por el cual es necesario evaluar el movimiento que tiene en el ecosistema, en las poblaciones expuestas y no expuestas ocupacionalmente.

El presente trabajo fue realizado para determinar probables efectos tóxicos crónicos tras administrar cadmio en ratas albinas de la especie *rattus novegicus*, Cepa Holtzman; utilizando el método directo de administración en el agua bebida. Los niveles de cadmio administrados se encuentran en un rango donde se pueden manifestar toxicidad crónica.

Se realizó la evaluación de teratogenicidad, pruebas bioquímicas y estudio histopatológico. A fin de corroborar los efectos tóxicos atribuidos a la exposición de cadmio. Entre los efectos tóxicos encontrados menciono: efectos teratogénicos como hemangioma (manchas en la piel) y acondroplasia; cambios bioquímicos funcionales significativos, como el aumento de la fosfatasa alcalina sérica y glutato oxalacetato transaminasa sérica, cambios estructurales histopatológicos en el hígado y riñones.

Se observo que el cadmio produce cambios conductuales como sensibilidad al sonido, comportamiento agresivo; disminución en el peso de las crías al nacer y mayor mortalidad.

### **Palabras Claves:**

Cadmio, Teratogenia, Fosfatasa Alcalina Sérica

## **I.- INTRODUCCIÓN**

El cadmio está distribuido en toda la corteza terrestre, no existe en su estado puro, sino asociado a otros minerales como el plomo, cobre y zinc. El cadmio se encuentra en pequeñas cantidades en casi todos los organismos, aunque no se sabe si tiene importancia para la fisiología de los organismos vivos. La presencia natural del cadmio en el medio, aparentemente, no ha causado problemas significativos en la salud, pues se encuentra en bajas concentraciones. En la actualidad, existe una amplia utilización del cadmio en la industria, lo cual puede convertirlo en uno de los más contaminantes del ambiente.

El conocimiento de sus efectos sobre la salud ha ganado terreno con el reconocimiento de la enfermedad “ITAI – ITAI”, la cual fue descrita a consecuencia de la contaminación de los animales por cadmio, a causa de una mina cercana a la ciudad de Toyama, Japón. Los estudios de la correlación entre la contaminación del ambiente por cadmio y la salud han logrado evidenciar que las concentraciones encontradas en aire, agua y alimentos han sido mucho más altas en los lugares en donde se conocen episodios de intoxicación de la población.

Recientemente se ha comenzado a poner interés en la contaminación por cadmio en las grandes ciudades, como en el aire y los alimentos, originado por el desarrollo industrial del hombre. Se ha comenzado a realizar estudios sobre los efectos de este



componente en la contaminación ambiental y la salud humana como: disfunción y daño renal, efectos en huesos, efectos hipertensivos, efectos sobre la función respiratoria, reproductiva, inmunitaria, carcinogénesis y mutagénesis; pero sus resultados aún no están totalmente disponibles.

El presente trabajo ha sido planteado para evaluar el riesgo de toxicidad por cadmio, con el siguiente objetivo: caracterizar teratogénesis y posibles efectos sobre algunas variables bioquímicas, hematológicas y alteraciones histopatológicas en ratas.

## **II.- GENERALIDADES**

### **2.1. CADMIO, FUENTES Y VÍAS DE EXPOSICIÓN**

**a. Cadmio.-** Elemento químico relativamente raro, símbolo cd, número atómico 48; tiene relación estrecha con el zinc, con el que se encuentra asociado en la naturaleza, es un metal dúctil, de color blanco con un ligero matiz azulado. Es más blanco y maleable que el zinc. Peso atómico de 112.40, su punto de fusión de 320.9° C. El Cadmio es miembro del grupo II b (zinc, cadmio, mercurio) en la tabla periódica de los elementos. El Cadmio es divalente en todos sus compuestos estables y su ión es incoloro.

**b. Fuentes y Vías de Exposición.-** La principal fuente de exposición al cadmio para la población general esta constituida por la ingestión con los alimentos, aproximadamente un 70% de todo el cadmio internalizado por el organismo, porcentaje que se modifica en personas fumadoras, en las que el cadmio que entra por la vía respiratoria procedente del tabaco es también importante (1).

La principal fuente de contaminación ambiental por cadmio es la roca fosfórica con alto contenido de metal y usado para la fabricación de fertilizantes. Se ha detectado en alimentos, tales como moluscos, crustáceos, granos (especialmente arroz y el germen de trigo) té y café. (3)

El cadmio es un elemento ubicuo que está presente en mayor o menor grado en todos los alimentos. En general, la concentración de este metal en los alimentos es baja, siendo en los alimentos de origen vegetal en los que se encuentran las concentraciones más altas, que no suelen superar los 200 ug/kg de peso fresco; las carnes y pescados contienen niveles de cadmio del orden de 50 ug/kg y en los productos lácteos y huevos la concentración de cadmio es mucho menor. Sin embargo, algunos alimentos pueden contener concentraciones excepcionalmente altas de cadmio, entre los que se encuentran los órganos internos de los animales de abasto, principalmente el hígado y los riñones, que pueden llegar a contener más de 1 ug/kg. En los crustáceos y moluscos se encuentran niveles altos de cadmio, y así, en aquellos procedentes de aguas no consideradas como contaminadas, se pueden encontrar concentraciones superiores a 1 ug/kg. Los champiñones y algunas setas también pueden contener niveles altos de cadmio. (1)

Todos estos alimentos, son generalmente consumidos de una forma esporádica y por ello la dosis tolerable de cadmio propuesta provisionalmente por la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization 1989), que es de 400 a 500 ug por semana para un adulto normal, no se ingiere habitualmente y por lo tanto, no existe un alto riesgo para la salud.

Los sistemas acuáticos también son una cadena de acumulación biológica del cadmio a través de los crustáceos y moluscos, que ingieren plancton que puede contener cadmio y lo acumulan en su organismo. (1)

En condiciones normales, la leche y sus productos derivados contienen unos niveles bajos de cadmio, aunque estos pueden variar considerablemente en función del origen geográfico de la leche. También hay que tener en cuenta que la carga medio-ambiental de cadmio se ha incrementado últimamente conforme lo ha hecho su utilización industrial.

En la leche humana la concentración de cadmio puede estar influida por el hábito de fumar en la madre y por la carga medio-ambiental de su zona de residencia, siendo superior la concentración en la leche de madres que residen en áreas urbanas respecto a las que lo hacen en zonas rurales. (1)

## **2.2. TOXICOCINÉTICA.-**

La vida media del cadmio en el organismo total es de 30 a 40 años (4). El contenido corporal de cadmio se incrementa con la edad hasta los 50 años. En los adultos, la carga corporal de cadmio puede llegar a 40 miligramos, dependiendo de la situación geográfica y sobretodo del hábito de fumar, pues en un fumador la carga alcanza el doble. (1)

Absorción: Es relativamente lenta, con un promedio de 14 días en exposiciones prolongadas. Esto puede no ser importante cuando se calcula concentración de cadmio en órganos de trabajadores o individuos expuestos crónicamente, pero sí influencia los cálculos para períodos cortos de exposición. (4)

La absorción por el tracto gastrointestinal es de aproximadamente 10%. Las dietas deficientes en Ca, Fe o proteína incrementa la velocidad de su absorción.

En exposiciones laborales, la inhalación es la ruta principal de ingreso y la absorción a partir de esta vía depende del tipo de compuesto inhalado, del tamaño de las partículas y de su retención en el pulmón.

En grandes fumadores se ha encontrado valores adicionales de absorción por inhalación de hasta el 50%. Las partículas de cadmio depositadas en la nasofaringe, tráquea y bronquios son transportadas por mecanismo mucociliar a la faringe, desde donde son parcialmente ingeridas.

La absorción percutánea ocurre solamente por contacto con los compuestos orgánicos del cadmio. (1)

Se considera que de un 80 a un 90% de la dosis total de cadmio que entra en el organismo se presenta unido a la metalotioneína. Esto evita que los iones de cadmio libres ejerzan su efecto tóxico. Es probable que exista un transporte

continuo por vía hemática desde el hígado al riñón de pequeñas cantidades de metalotioneína unida al cadmio. El complejo metalotioneína-cadmio se filtra a través de los glomérulos a la orina primaria. Al igual que en el caso de otras proteínas y aminoácidos de bajo peso molecular, las células de los túbulos proximales reabsorben el complejo metalotioneína-cadmio de la orina primaria; en estas células, las enzimas digestivas degradan las proteínas en péptidos de menor tamaño y aminoácidos. Los iones de cadmio libres que se liberan tras la degradación de la metalotioneína inician una nueva síntesis de metalotioneína, que se une al cadmio y protege a la célula de los efectos sumamente tóxicos de los iones libres de cadmio. Se piensa que cuando se supera la capacidad de producción de metalotioneína en las células de los túbulos, se produce la insuficiencia renal. Los riñones y el hígado presentan las concentraciones de cadmio más elevadas, puesto que contienen cerca del 50% de la carga corporal de cadmio. La concentración de cadmio en la corteza renal, antes de que se produzcan lesiones renales inducidas por este metal, es aproximadamente 15 veces superior a la concentración hepática. (2)

En condiciones “normales” de distribución, el cadmio absorbido se excreta principalmente por orina y en menor cantidad con la bilis, aunque pequeñas porciones puedan eliminarse con sudor, pelo y aún secreción gastrointestinal, pero el Cd que sale con heces en su mayor parte es el que no se absorbió. En exposición no laboral, la alimentación es la fuente más importante de ingesta de cadmio.

El cadmio atraviesa la barrera placentaria fácilmente, induciendo allí la síntesis de metalotioneína, con la que forma el complejo cadmio-metalotioneína, que se acumula progresivamente en la placenta durante el embarazo, actuando como mecanismo protector frente al transporte de cadmio al feto. Al término del embarazo, la concentración de cadmio en la placenta es aproximadamente 10 veces más que en la sangre materna. Por el contrario, la concentración de cadmio en el cordón umbilical es alrededor de 2 a 3 veces más baja que en la sangre materna. Por ello, se infiere que el cadmio puede interferir la evolución del embarazo por acción directa sobre el metabolismo de la placenta, pero no por acción directa sobre el feto. En el recién nacido el cadmio sanguíneo es de 30 a 50% menor que el cadmio en la sangre materna. La leche materna sólo secreta pequeñas cantidades. (1)

La eliminación del cadmio es muy lenta y por ello se acumula en el organismo, aumentando su concentración con la edad y el tiempo de exposición. Tomando como base la concentración en un mismo órgano a diferentes edades, se ha calculado que la semivida biológica del cadmio en el hombre oscila entre 7 y 30 años. (2)

Una parte se reabsorbe en el túbulo, contribuyendo así a su acumulación. El excedente se excreta con la orina.

Excreción: Las principales vías de excreción son orina y heces. Por orina, diariamente se elimina 0,007% del contenido corporal y por heces 0,03%. La vida media de excreción urinaria es de hasta 40 años. Tan sólo una pequeña fracción del cadmio del compartimento sanguíneo y otra del hígado, a través de la vía biliar, se elimina por heces. (4)

### **2.3. TOXICODINÁMICA.-**

El cadmio es un xenobiótico y, por tanto, un metal tóxico y no esencial para el organismo, que se acumula en los tejidos humanos. Los órganos blandos son riñón y pulmón. En exposición laboral o ambiental, sus principales efectos tóxicos son: neumonitis química, disfunción renal con proteinuria, micro proteinuria, micro albúminas y enfisema.

El riñón es más sensible al cadmio que pulmón e hígado y el epitelio del túbulo renal proximal es el punto blanco. Su deterioro se pone de manifiesto por el incremento de proteínas de peso molecular bajo, lo que causa “proteinuria de peso molecular bajo”. Concomitantemente, hay alteración de la filtración glomerular, por cambios en la restricción electrostática para la filtración de las proteínas polianiónicas, lo que disminuye su reabsorción y conduce a incrementar la excreción urinaria de proteínas de peso molecular alto, que origina “proteinuria de peso molecular alto”. Teóricamente, pues no se ha demostrado in vivo, la acción tóxica del cadmio se debería a su afinidad por radicales de los grupos –SH, –OH,



carboxilo, fosfatil, cisteinil e histidil y a su acción competitiva con otros elementos funcionalmente esenciales, Zn, Cu, Fe y Ca. Sus principales interacciones serían:

- Unión fuerte del Cd a los grupos -SH de las proteínas intracelulares, que inhibiría a las enzimas que poseen estos grupos
- Desplazamiento del Zn de los enlaces -S- y la consiguiente alteración enzimática y de sus procesos bioquímicos, que se refleja en su deficiencia relativa.

De las metalotioneínas, se sabe ahora que existen dos tipos, que se comportan de forma distinta respecto a acumulación del xenobiótico y a su excreción urinaria. La fracción de cadmio en plasma se encuentra unida en forma inestable a la metalotioneína 1 y es la que se transfiere rápidamente al riñón. En el tejido renal, en cambio, el cadmio acumulado se encuentra unido en forma relativamente estable a la metalotioneína 2 y su vida media se estima hasta en 68 años. En el hígado, la mayor cantidad de cadmio acumulado se encuentra unido también a la metalotioneína 2, con una vida media estimada hasta en 19 años. La vida media en sangre es aproximadamente de 2,5 meses. No tenemos datos sobre vida media en otros órganos o tejidos; sin embargo, puede afirmarse que 50% del contenido total corporal de cadmio está en riñones, hígado y sangre, por lo que a estos 3 órganos se les denomina compartimiento de depósito. (4)

#### **2.4. INFORMACIÓN Y TRABAJOS REALIZADOS SOBRE EL CADMIO.-**

Estudios analíticos sobre niveles de cadmio en sedimentos de aguas demuestran una gran variabilidad de valores, así en sedimentos y lagos la concentración es relativamente baja (0.05 – 10 mg/Kg) los marinos en zonas de estuarios generalmente orden 0.3 mg/Kg. (1)

Existe una Transposición del cadmio en los ecosistemas hacia los organismos acuáticos y terrestres, presentado una predisposición a una bioacumulación en la cadena alimentaria, principalmente en los moluscos, peces, aves marinas y mamíferos presentan incremento de cadmio en los riñones e hígado, posiblemente por hábitos alimentarios. (2)

Algunos vegetales como el arroz y trigo asimilan cantidades considerables de cadmio a partir de suelos contaminados. Por ejemplo el contenido de cadmio en avena producida en suelos sin fertilizar fue de 0.02 ug/g, mientras que la avena producida en suelos con fertilizante fue de 0.28 ug/g. (3)

Se informa que el arroz cultivado en suelos contaminados del Japón se encuentran concentraciones de cadmio superiores a 1 ug/g, en otra región donde ocurrió la epidemia de la enfermedad “ITAI – ITAI”, dichas concentraciones variaban entre 1.72 y 4.12 ug/g , con una media de 2.5 ug/g. (3)

La composición acida de las aguas pueden movilizar depósitos minerales como el cadmio, coincidentemente con una gran acidificación accidental de el agua del estuario de Huelva en 1987, fue seguida de una gran mortandad de peces, los mismos que fueron estudiados y en las cuales se destaco la presencia de cadmio en los moluscos con valores de 50 % superiores a un patrón de referencia. (4)

En general la concentración es baja, así los productos lácteos, huevos son los que presentan la menor concentración, seguido por pescado, carnes y alimentos de origen vegetal en las que se encuentran las concentraciones más altas. (9)

Existen alimentos que pueden contener elevadas concentraciones de cadmio, como hígado, riñones, crustáceos, moluscos, algunos champiñones y setas. Estudios epidemiológicos han determinado que la cantidad máxima tolerada es de 1 ug/día. (6)

El tabaco es fuente importante que absorbe el cadmio que contamina el suelo, un cigarrillo contiene aproximadamente 1 a 20 ug de cadmio; los niveles de cadmio son mayores en individuos fumadores, parece que fumar afecta la densidad del semen y el cadmio puede ser el agente causal. (7), (32), (38).

El cáncer de próstata es una neoplasia comúnmente diagnosticada en America del Norte. En México representa la segunda causa de muerte por cáncer en hombres; estudios ambientales, nutricionales sugieren una potencial participación del

cadmio, posiblemente actúa por medios indirectos, ya que es un elemento antagonista del Zn In Vitro, se ha demostrado que el zinc está involucrado en la conformación estructural del p 53. Trabajo de investigación realizado en muestras de tejido prostático en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata se determinó alta concentración de cadmio. (8)

En 1999 el cadmio fue clasificado como carcinógeno humano de categoría I, por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IRAC). (9)(17).

El cadmio produce aborto espontáneo y teratogenicidad en especies como el ratón, rata y hámster. (10)

## **2.5. ESTUDIO DEL MATERIAL BIOLÓGICO.-**

**2.5.1. Teratogénesis.-** La teratología es el estudio de las anomalías estructurales o funcionales que se producen durante el desarrollo embrionario. Se manifiesta durante el embarazo (en el feto), en el nacimiento o pasado algún tiempo. La palabra proviene del griego, teratos: perteneciente a un monstruo.

La Teratogénesis se manifiesta principalmente es malformaciones congénitas las cuales pueden ser menores denominadas anomalías con poca o ninguna significación funcional (por ejemplo un pezón o un dedo

extra) y las mayores que generalmente dificultan o comprometen la supervivencia; denominadas monstruosidades (por ejemplo cíclopia). La mayor parte de las malformaciones congénitas se pueden impedir mediante prevención primaria, evitando los factores de riesgo. La teratogenicidad no sólo se reduce a las malformaciones congénitas, en un sentido amplio, si no que incluyen alteraciones del desarrollo que pueden manifestarse por:

- Muerte en el útero.
- Déficit y desviaciones funcionales.
- Neoplasias, que a veces solo aparecen muchos años después de la contaminación.

**a. Antecedente de la Teratología.-** Hasta principios de los años 40 se aceptaba usualmente que el embrión humano estaba protegido de los agentes procedentes del ambiente por sus membranas fetales y la pared abdominal de su madre así como de la pared del útero. Gregg (1941) presento el primer dato bien documentado de que los agentes procedentes del ambiente (el virus de la rubéola) podía producir anormalidades congénitas si es que actuaban en las etapas críticas del desarrollo.

No obstante los que pusieron la atención médica sobre la importancia del medicamento en el determinismo de las malformaciones congénitas en el ser humano fueron Lenz (1961) y Mc Bride (1961).

Ahora se estima que alrededor del 10% de las anomalías del desarrollo visibles en humanos tienen como causa la acción de medicamentos, virus, y otros factores procedentes del ambiente (Persaud, 1979).

Alrededor del 20% de las muertes en el período perinatal se atribuyen a malformaciones congénitas (Mac Vicar, 1976). Se observaron malformaciones en aproximadamente en: 2.7% de los neonatos (MacKeown, 1976) y durante la lactancia se descubren en un 3% adicional.

**b. Efectos Teratogénicos más frecuentes.-** Dentro del estudio teratológico se observan malformaciones que su mayoría ponen en riesgo la vida, mientras que otras pueden ser corregidas quirúrgicamente y no comprometan la supervivencia. Las manifestaciones teratogénicos más comunes son: (37), (36).

- Anomalías en el Esqueleto: Espina bifida con cierre incompleto de vertebrales, Anencefalia (falta de bóveda craneana y hemisferios cerebrales no formados), Craneosquisis (fisura en el cráneo), Craneostenosis (cierre prematuro de suturas craneales y retardo mental), Hidrocefalia (cabeza de Gran volumen por acumulación de líquido céfalo raquídeo), Talipes (deformaciones fijas en articulaciones de tobillo y pie), Polidactilia (luxación Congénita de Cadera Dedos

supernumerarios) y Acondroplasia (paro prematuro del desarrollo óseo que origina enanismo).

- Ausencia Congénita o Cierre de Orificios u Órgano Tubular: atresia en tubo digestivo (esófago, píloro, deudeno, conducto biliar, ileón, o ano), atresia genitourinaria, atresia vascular y atresia nasofaringea en coanas.
- Deformaciones Faciales: labio leporino, paladar hendido y hemangiomas con manchas en la piel
- Defectos Cardíacos Congénitos: tabique intraventricular, falta de cierre de agujero oval, orificios incompletos en grandes vasos y alineación inadecuada de vasos
- Defectos del Sistema Genitourinario: agenesia renal con malformación de los riñones, hipospadia (el meato uretral se presenta a cualquier nivel entre la punta del pene y el perineo) y malformaciones de genitales externos (difícil determinación del sexo).

## **2.6. CLÍNICA.-**

Las manifestaciones clínicas de las intoxicaciones con este metal pueden ser agudas o crónicas, habitualmente de carácter sistémico. Las intoxicaciones que se

puedan presentar en la población general, salvo situaciones de accidentes o contaminaciones masivas, por ejemplo de alimentos, en general suelen ser de carácter crónico. En la población ocupacional es frecuente encontrar tanto intoxicaciones agudas como crónicas muy características. (9)

Los variados aspectos clínicos que se señalan a continuación, especialmente en los cuadros crónicos, deben tenerse presentes para cuando, para los fines de notificación, se elaboren las definiciones de casos y de sospechosos.

La clínica de las intoxicaciones por cadmio es variable, según su vía de penetración, la cantidad absorbida, el tiempo de exposición y las características propias del individuo expuesto. Además, tiene relación con el tipo de exposición, ocupacional o ambiental. (9)

#### **2.6. 1. Manifestaciones Agudas.-**

- a. Inhalación.-** La inhalación de altas cantidades de cadmio puede determinar la aparición de una sintomatología no muy bien definida al principio, pero luego se presentan fiebre, alteraciones digestivas, dolor torácico, disnea y edema agudo de pulmón, el que puede determinar la muerte por insuficiencia respiratoria. Pueden También aparecer anemia, albuminuria, hepatitis y anuria; éstas pueden determinar la muerte por hepatonecrosis.



**b. Ingestión.-** Los síntomas son náuseas, vómitos, dolores abdominales y cefalea. En muchos casos hay una diarrea intensa con colapso. Estos síntomas aparecen con la presencia del cadmio en agua o en alimentos en concentraciones de alrededor de 15 ppm. (9)

**2.6.2. Manifestaciones Crónicas.-** La inhalación prolongada del cadmio por trabajadores expuestos puede determinar la aparición de un síndrome que incluye enfisema pulmonar y enfermedad de los túbulos renales, con proteinuria. En estos casos se han observado también otros efectos como anemia, alteraciones hepáticas y cambios en el metabolismo de los minerales.

La ingestión prolongada del cadmio, aunque no es muy frecuente, se puede presentar en la población general. El ejemplo más conocido es el de Japón, donde se observó una grave enfermedad ósea, problemas gastrointestinales, anemia, daño renal y trastornos hepáticos (enfermedad Itai - Itai). (9)

**2.6.3. Manifestaciones Específicas.-** Tanto la inhalación como la ingestión del cadmio han sido causa de variados daños al organismo, entre los cuales tenemos:

**a. Riñones.-** Uno de los efectos más típicos y precoces de la larga exposición al cadmio es el daño que sufre la función renal. La reabsorción en los túbulos renales proximales está afectada y se manifiesta con una intensa proteinuria tubular, que puede resultar en una excreción de proteínas 10 veces superior a lo normal para proteínas totales y hasta 1 000 veces para las de bajo peso molecular, como la beta – 2 – macroglobulina

Otras alteraciones descritas son el aumento de la creatinina y de la urea en el plasma y la alteración de algunas pruebas funcionales renales (inulina, ácido úrico, reabsorción de fósforo y calcio y prueba de concentración de la orina). Estos daños y las alteraciones observadas pueden llevar a un cuadro grave con insuficiencia renal.

**b. Pulmones.-** Los pulmones son considerados órganos críticos en la exposición de polvo de cadmio. Se han publicado casos de neumonitis química, con disnea, tos, expectoración, molestias torácicas y disfunción pulmonar.

Concentraciones de cadmio de más de 5 mg/m<sup>3</sup> de aire, durante ocho horas, pueden causar un edema pulmonar tardío de carácter mortal.

Otras alteraciones pulmonares son el enfisema, la bronquitis obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar.

- c. **Aparato Gastrointestinal.-** La administración oral de 10 mg de cadmio pueden originar trastornos gastroduodenales con náuseas y vómitos como respuesta inmediata, aunque la dosis oral aguda con efectos mortales para un adulto es superior a 350 mg. Se han descrito alteraciones en las actividades enzimáticas del hígado.
- d. **Sangre.-** Aparentemente el cadmio no tiene efecto directo en la hematopoyesis. Más bien parece tener efecto de interferencia en la absorción del hierro de los alimentos. Estos efectos se manifiestan principalmente por una disminución de los niveles de hemoglobina; son de carácter reversible.
- e. **Aparato Cardiocirculatorio.-** Se han observado tasas elevadas de hipertensión arterial en regiones en donde el índice de contaminación por cadmio es alto, aun cuando no se ha podido precisar todavía si en esas comunidades el cadmio es uno de los agentes causales de la hipertensión.

Estudios hechos en trabajadores y en población general expuestos prolongadamente al cadmio, han demostrado asociaciones estadísticamente significativas entre el tiempo de exposición y el desarrollo de hipertensión arterial.

No obstante, no se dispone de una decisión concluyente al respecto y el tema es aún motivo de controversia.

- f. Huesos.-** En la enfermedad Itai – Itai se han comprobado, además de las lesiones renales, osteomalacia y grados variables de osteoporosis. Estas lesiones ocasionan dolores de intensidad variable, observándose que pequeños traumatismos son capaces de producir fracturas en varias partes del esqueleto.

El mecanismo por el cual se producen éstas no está del todo esclarecido, pero se supone que se debe a trastornos del metabolismo de calcio, fósforo y vitamina D, originados en las lesiones renales y acompañados de una baja ingestión de calcio y proteínas.

- g. Efectos Carcinogénicos.-** Se ha atribuido al cadmio un incremento en la incidencia del cáncer de próstata y del aparato respiratorio en trabajadores expuestos prolongadamente, principalmente a óxido de cadmio.

**h. Efectos Mutagénicos y Teratogénicos.-** Se han descrito alteraciones cromosómicas en estudios experimentales y en observaciones de personas expuestas prolongadamente al cadmio. No se han descrito hasta ahora alteraciones teratogénicos en los hijos de personas expuestas. (9)

### **III.- PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1. MATERIALES.-**

**3.1. 1. Material Biológico.-** El material biológico está comprendido por:

- Doce ratas albinas, especie *rattus novegicus*, Cepa Holtzman, empleadas para el ensayo preliminar.
- Cincuentitres ratas albinas, Cepa Holtzman, para los ensayos bioquímicos, teratológicos, patológico y hematológicos.

Todas adquiridas en el Centro Nacional de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Salud.

#### **3.1. 2. Materiales, Equipos y Reactivos.-**

- Los principales materiales usados fueron de vidrio y plástico en condiciones asépticas y grado reactivo: Beakers, erlenmeyer, matraces aforados, micropipetas, jaulas metabólicas con bebedero y comedero, fiolas, equipo de disección, tubos de ensayo, cámara de Neubauer.
- Los principales equipos usados; balanza analítica de 250 g de capacidad, espectrofotómetro Genesys 20, microscopio eléctrico Bestec Scientific, baño maría Memmert a 37° C, micro centrifuga Hematocrit Mod KHT-400, centrifuga tubos Hettich Universal II.

- Los reactivos utilizados más importantes son; solución estándar de cadmio, centipur, batch HC784320 Merck (conc 1000 mg / 1 cd), fenilfosfato de sodio, (2,4 - DNFH), 2.4 dinitro fenilhidrarina Merck, solución de D. glucosa en ácido benzoico saturado 100 mg / dl, ácido fírico, solución estándar de calcio 10 mg / dl, solución de Gower, solución diluyente de Drabxin, colorante Wright, etilediamino tetracético, etc.

### **3.2. MÉTODOS.-**

#### **3.2.1. Ensayos Preliminares.**

**3.2.1.1 Ensayo para estandarizar ingesta de alimentos agua de bebida y dosis de cadmio a administrar.** Se emplearon 12 ratas albinas especie *Rattus norvegicus*, Cepa Holtzman, distribuidas en tres grupos:

- Control: 4 ratas, con alimentación usual y cero dosis de cadmio.
- Dosis mínima: 4 ratas, con alimentación usual y 40 ug/día.
- Dosis máxima: 4 ratas, con alimentación usual y 80 ug/día.

El cadmio fue administrado en el agua de bebida.

### **3.2.2. Evaluación de la Toxicidad Crónica.-**

**3.2.2.1. Teratogenecidad.-** Todas las pruebas de teratogenicidad fueron realizados en el Centro de Información y Control Toxicológico (CICOTOX) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).

Se tomo como referencia las guías para la evaluación de la OECD: Organización para la Cooperación Económica y Desarrollo.

OECD N° 414.2001: Estudio de la toxicidad para el desarrollo prenatal. (60)

OECD N° 415.1983: Estudio de la toxicidad para la reproducción de la primera generación (61)

OECD N° 416.2001: Reproducción toxicidad para el desarrollo / prueba de selección. (62)

**3.2.2.1. Selección e Identificación de las Ratas.-** Para la determinación de los efectos de teratogénicos se separaron 18 ratas y fueron distribuidos en 3 grupos.

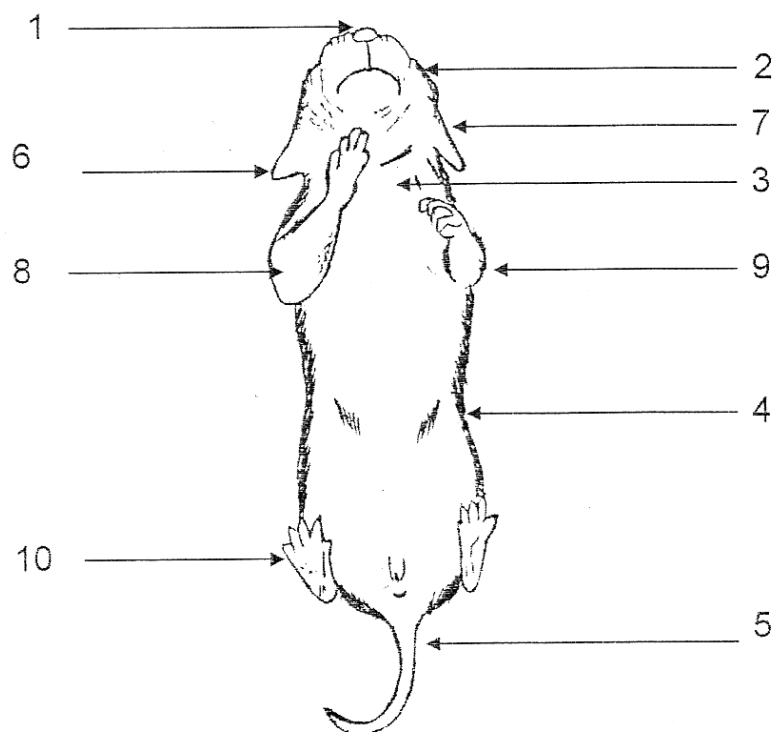


- Grupo 1: Control: 6 ratas con alimentación y bebida normal exento de cadmio.
- Grupo 2: Dosis mínima: 6 ratas con alimentación y bebida normal y se le administro 40 ug. de cadmio por día en el agua bebida.
- Grupo 3: Dosis máxima: 6 ratas con alimentación y bebida normal y se le administro 80 ug. de cadmio por día en el agua bebida.

Para las determinaciones bioquímicas, hematológicas y patológicas se separaron 35 ratas y se distribuyeron en 4 grupos:

- Grupo 1: Control hembras: 5 ratas.
- Grupo 2: Control machos: 10 ratas.
- Grupo 3: Dosis máxima hembras: 10 ratas con alimentación y bebida normal y se le administro 80 ug. de cadmio por día en el agua bebida.
- Grupo 4: Dosis máxima machos: 10 ratas con alimentación y bebida normal y se le administro 80 ug. de cadmio por día en el agua bebida.

Para facilitar la identificación de las ratas ambos grupos se les asignó un color representativo y se individualizó con una marca externa; tal como la muestra la siguiente figura:



**FIGURA N° 1**

**Leyenda:**

NUMERO	NOMBRE	SÍMBOLO
1	Nariz	N
2	Cabeza	Ca
3	Cuello	Cu
4	Lomo	L
5	Base de Cola	BC
6	Oreja Derecha	OD
7	Oreja Izquierda	OI
8	Pata Delantera Derecha	PDD
9	Pata Delantera Izquierda	PDI
10	Pata Trasera Derecha	PTD

**3.2.2.3. Control de la Teratogenecidad.-** esto se lleva a cabo en las crías desde su nacimiento y hasta los 120 días de edad, periodo en que alcanza el estado adulto.

Cuyo objetivo es comparar la variación anatómica morfológica de las crías expuestas al cadmio con respecto a las crías control.

**3.2.2.4. Apareo y Determinación del Estado de Gravidez.-** Se procedió al apareamiento utilizando el sistema de lotes polígamos, los cuales consistieron en una rata macho con 6 hembras. Las ratas utilizadas deben haber cumplido los 90 días de edad o alcanzar un peso mínimo de 180 gramos. Se realizó lo siguientes pasos para la identificación de dicho estado:

- Presencia del tapón copulatorio.
- Monitoreo citológico vaginal.
- Observación del aumento de peso con apreciable abaloramamiento abdominal y desarrollo significativo de las mamas.

**FIGURA N° 2**  
Modelo de jaula  
utilizada, material de  
metal  
galvanizado con  
bebedero y comedero

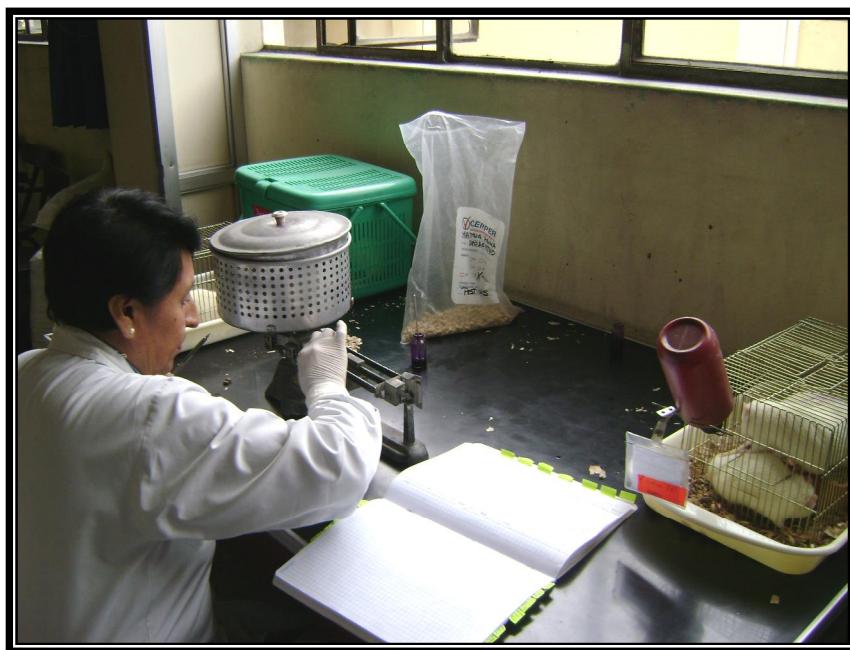


**FIGURA N° 3**  
Observación del tapón copulatorio y  
monitoreo citológico vaginal

**FIGURA N° 4**  
Observación de  
presencia de  
espermatozoides de la  
muestra vaginal.



**3.2.2.5. Registro Calendarizado del Peso de Ratas.-** El control del peso de las ratas se realizó diariamente desde el inicio del apareamiento hasta el final de gestación y posteriormente en las crías hasta los 120 días.



**FIGURA N° 5**

Control diario del peso de las ratas.

**3.2.2.6. Observaciones de las Ratas Durante la Gestación.-** Se observaron parámetros de actividades espontáneas, reactividad, pasividad, exaltación a los ruidos, tono corporal y muscular, color de la oreja, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, sensibilidad al dolor, cola anormal, convulsiones.



**FIGURA N° 6**

Observación del comportamiento de las ratas. (Área 1)

**3.2.2.7. Observación Pre y Post Natal.-** Este control nos permite conocer datos sobre tasa de mortalidad neonatal, porcentaje de fertilidad, casos de abortos, pesos promedios al nacer y destete. Se efectúa mediante el conteo del número de crías por parto, siempre teniendo presente los nacidos vivos y muertos pre o post natal.

**3.2.3. Control De Toxicidad.-** Teniendo el conocimiento teórico sobre la acción del cadmio en el ser humano, se efectuó el control de toxicidad de la siguiente manera:

**3.2.3.1. Pruebas Bioquímicas.-** Todas las pruebas realizadas en los laboratorios del Centro Asistencial de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), empleando los métodos ya validados por dicho servicio.

Se realizaron diez determinaciones bioquímicas que permitieron evaluar:

- A nivel del sistema cardiovascular y hepático:
  - Fosfatasa Alcalina Sérica en suero. Método colorimétrico (57),
  - Transaminasa Glutámico Oxalacética (GOT) y Transaminasa Glutámico Piruvato en suero: Método colorimétrico (57).
  
- A nivel del sistema renal (excretor):
  - Glucosa: Método colorimétrico (58 ),
  - Creatina en suero: Método enzimático (58),
  - Calcio en suero: Método colorimétrico (58).



- A nivel del sistema hematopoyético:
  - Hemoglobina: Método colorimétrico (58), (59)
  - Recuento de glóbulos rojos: Método Hematimetría (58), (59)
  - Recuento de glóbulos blancos: Método Leucometría (58), (59)
  - Hematocrito: Método Wintrobe (58), (59)
  - Diferenciación Celular: Método hemograma Shilling (58), (59)

**3.2.4. Observación de Órganos Internos (Macroscópico).**- Mediante observación directa, se realiza la disección de ratas grávidas de cada uno de los grupos (control, dm y DM), para observar toxicidad y probable teratogenicidad al día 18 de gestación.

Se observa, que existen cambios en: hígado, riñones, testículos, ovario, útero y órganos anexos, corazón, pulmones, asimismo la vascularización.

**3.2.5. Observación Macroscópica Externa.**- Se observan en la madre durante la gestación algunas variaciones externas y conductuales tales como actividad, reacciones extrañas, interacción social, comportamiento agresivo, respuesta somática, coloración de la piel, ojos, orejas.

**3.2.6. Estudio Histopatológico.-** Los estudios histopatológicos en hígado, riñón y testículos fueron realizados en el laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Por método descriptivo, mediante microscopio óptico.

Al término de 120 días se sacrifico las ratas cuyas dosis de administración con cadmio fue de 80 ug/día, conjuntamente con las del grupo control.

Se retiraron los órganos (hígado, riñón, testículo) y se guardaron en un recipiente hermético con formol al 40 %. (39)

**3.2.7. Análisis Estadístico.-** Se ha aplicado la Estadística descriptiva y cuando fue necesario los modelos matemáticos T Student, Tukey, Anova.

## **IV.- RESULTADOS**

### **4.1. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD CRÓNICA**

#### **4.1.1. Teratogenecidad.-**

**4.1.1.1. Ensayo Preliminar.-** Los resultados que se obtuvieron en el ensayo preliminar se presentan en el siguiente cuadro:

**CUADRO N° 1**

<b>GRUPO</b>	<b><math>\bar{X}</math> AGUA (ml/día)</b>	<b><math>\bar{X}</math> COMIDA (g/día)</b>
Control	22	20
Dosis Mínima	20	18
Dosis Máxima	19	18

$\bar{X}$ : Promedio

#### **4.1.1.2. Diferencia De Peso Entre El Inicio Y Final Del Periodo De Gestación.-**

**CUADRO N° 2**

<b>N° RATA</b>	<b>CONTROL</b>	<b>D. MÍNIMA</b>	<b>D. MÁXIMA</b>
1	102	74	* ----
2	99	* ----	58
3	115	76	17
4	* ----	35	60
5	70	64	48
6	93	46	27

A variación (Inicio a Final de la Gestación)

\* ---- Rata Sacrificada a los 18 días de gestación.

Los valores observados de las diferencias de peso se presentan en el siguiente cuadro:

**CUADRO N° 3**

<b>GRUPO</b>	<b><math>\bar{X}</math> PESO</b>
Control	95.8
Dosis Mínima	59.0
Dosis Máxima	42.0

**4.1.1.3. Resultados En Las Crías.-**

**4.1.1.3.1. Grupo Control.-**

**CUADRO N° 4**

<b>RATA</b>	<b>N° DE CRÍAS</b>	<b>PESO <math>\bar{X}</math> DE LAS CRÍAS AL NACER</b>	<b>PESO <math>\bar{X}</math> DE LAS CRÍAS A LOS 21 DÍAS</b>	<b>PESOS GLOBALES AL NACER</b>
1	8	7.18	51.75	57.44
2	10	8.76	41.40	87.60
3	4	6.98	77.25	27.92
*4	----	----	----	----
5	8	7.50	70.02	60.08
6	7	5.70	44.57	39.90

\* Rata sacrificada a los 18 días de gestación.

#### 4.1.1.3.2. Grupo Dosis Mínima

**CUADRO N° 5**

<b>RATA</b>	<b>N° DE CRÍAS</b>	<b>PESO <math>\bar{X}</math> DE LAS CRÍAS AL NACER</b>	<b>PESO <math>\bar{X}</math> DE LAS CRÍAS A LOS 21 DÍAS</b>	<b>PESOS GLOBALES AL NACER</b>
1	9	6.35	33.20	57.15
*2	----	----	----	----
3	6	6.23	42.80	37.38
4	7	5.72	39.50	40.04
5	6	5.81	40.33	34.86
6	3	5.22	----	15.66

- Rata sacrificada a los 18 días de gestación.

#### 4.1.1.3.3. Grupo Dosis Máxima

**CUADRO N° 6**

<b>RATA</b>	<b>N° DE CRÍAS</b>	<b>PESO <math>\bar{X}</math> DE LAS CRÍAS AL NACER</b>	<b>PESO <math>\bar{X}</math> DE LAS CRÍAS A LOS 21 DÍAS</b>	<b>PESOS GLOBALES AL NACER</b>
*1	----	----	----	----
2	7	4.80	----	33.60
3	3	4.81	----	14.43
4	7	5.48	35.67	38.36
5	5	5.70	----	28.50
6	8	5.72	38.00	45.76

\* Rata sacrificada a los 18 días de gestación.

Los valores promedios del peso de las crías en los tres grupos se observaron en los siguientes cuadros:

**CUADRO N° 7**

<b>GRUPO</b>	<b>PESO <math>\bar{X}</math> DE LAS CRÍAS AL NACER (g)</b>	<b>PESO <math>\bar{X}</math> DE LAS CRÍAS A LOS 21 DÍAS (g)</b>
Control	7.22	56.99
Dosis Mínima	5.86	38.90
Dosis Máxima	5.30	36.83

Las diferencias entre los pesos de las crías al nacer y los 21 días con respecto al grupo control se presentan en el siguiente cuadro así como el porcentaje de disminución.

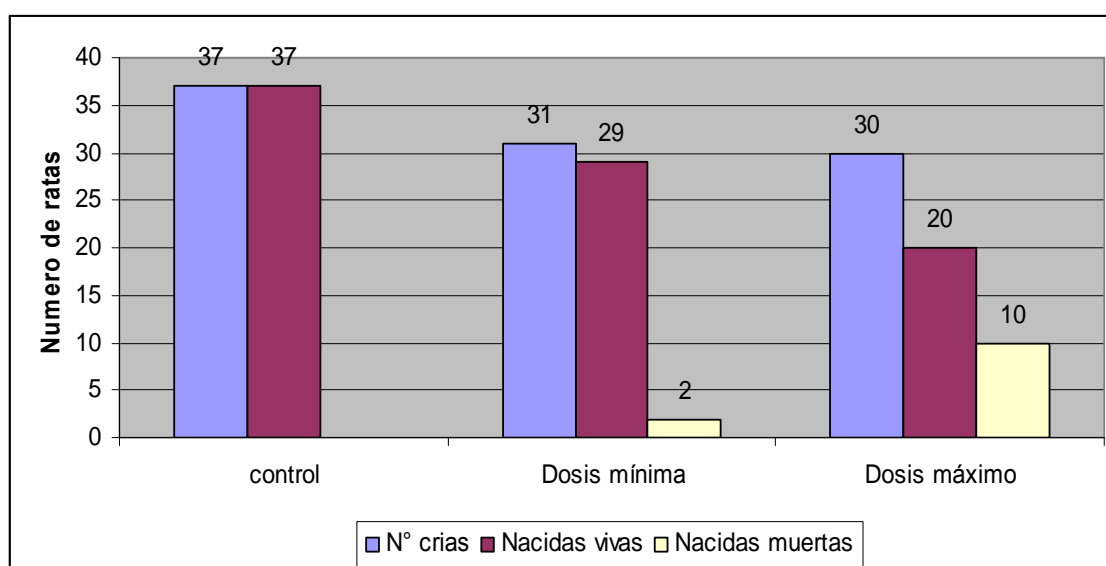
**CUADRO N° 8**

<b>GRUPO</b>	<b>DIFEREN- CIA DEL PESO AL NACER RESPECTO AL CONTROL</b>	<b>% DE DISMINU- CIÓN RESPECTO AL CONTROL</b>	<b>DIFEREN- CIA DE PESO A LOS 21 DÍAS RESPECTO AL CONTROL</b>	<b>% DE DISMINU- CIÓN RESPECTO AL CONTROL</b>
Dosis Mínima	1.36	18.83	18.09	31.74
Dosis Máxima	1.92	26.59	20.16	35.37

En este cuadro se presenta en la segunda columna el número de crías por grupo, en la tercera columna las crías nacidas por grupo y en la cuarta columna el número de crías nacidas muertas por grupo.

**CUADRO N° 9**

<b>GRUPO</b>	<b>N° DE CRÍAS</b>	<b>NACIDAS VIVAS</b>	<b>NACIDAS MUERTAS</b>
Control	37	37	----
Dosis Mínima	31	29	2
Dosis Máxima	30	20	10



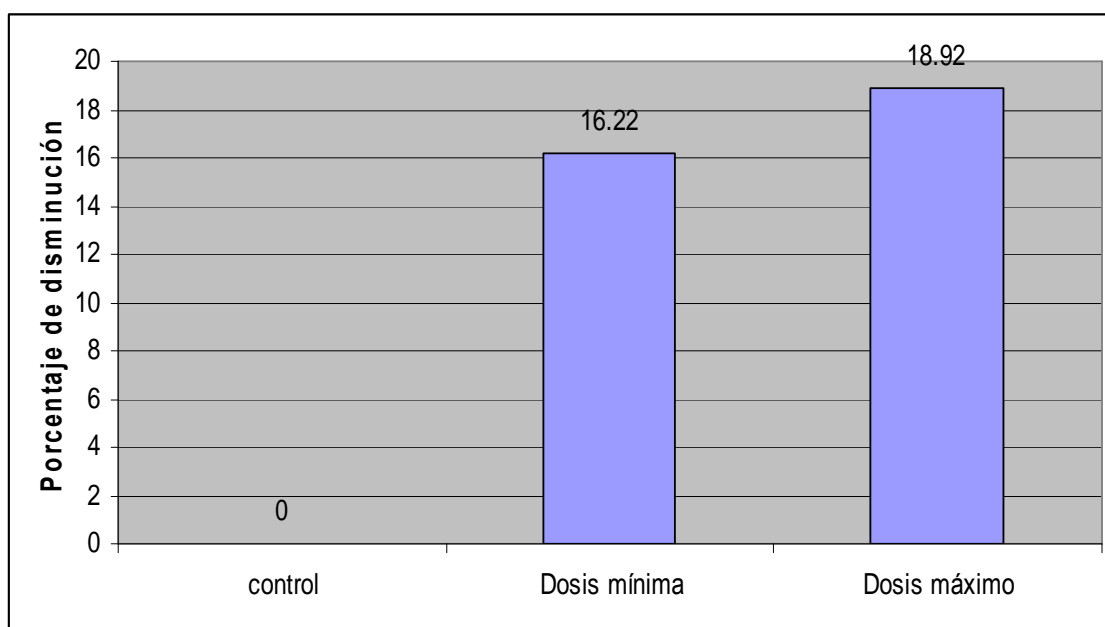
**FIGURA N° 7**

Se observa la disminución de las crías nacidas vivas y el aumento de las crías nacidas muertas de los grupos experimentales respecto al control.

En este cuadro se observa el porcentaje de disminución de las crías al nacer respecto al control.

**CUADRO N° 10**

GRUPO	N° DE CRÍAS	% DE DISMINUCIÓN
Control	37	----
Dosis Mínima	31	16.22
Dosis Máxima	30	18.92



**FIGURA N° 8**

Se observa aumento del porcentaje de las crías nacidas de los grupos experimentales respecto al control.



En este cuadro se observa la diferencia de porcentaje de las crías nacidas vivas y muertas de los grupos experimental respecto al control.

**CUADRO N° 11**

<b>GRUPO</b>	<b>% DE NACIDOS VIVOS</b>	<b>% DE NACIDOS MUERTOS</b>
Control	100	0
Dosis Mínima	93.54	6.46
Dosis Máxima	54.05	45.95

En este cuadro se tiene en la segunda columna el número de las crías nacidas vivas, en la tercera columna se tiene el número de crías muertas antes de los 21 días y en la cuarta columna el porcentaje de mortalidad.

**CUADRO N° 12**

<b>GRUPO</b>	<b>NACIDOS VIVOS</b>	<b>MUERTOS ANTES DE LOS 21 DÍAS</b>	<b>% DE MORTALIDAD</b>
Control	37	----	0
Dosis Mínima	29	0	0
Dosis Máxima	20	5	25

**4.1.2. Análisis Estadísticos De Las Diferencias De Peso De Las Crías.-** En el cuadro se observa que existen diferencias significativas en el peso de las madres y de las crías al nacer.

**CUADRO N° 13**

**Anova de los Pesos al Nacer y 21 Días del Grupo de  
Estudio Según Control, Dosis Mínima y Dosis Máxima**

	Grupos	N	Media g.	Desviación estándar	P+	Prueba de Tukey		
						Control	Dosis máxima	Dosis mínima
<b>Diferencia del peso de las madres</b>	Control	5	95.8	16.51	0.001*		**P<0.05	**P<0.05
	Dosis mínima	5	59	17.92				
	Dosis máxima	5	42	19.14				
<b>Peso de las crías al nacer</b>	control	5	7.224	1.10	0.004*		**P<0.05	**P<0.05
	Dosis mínima	5	5.866	0.45				
	dosis máxima	5	5.302	0.46				
<b>Peso de las crías los 21 días</b>	control	5	57.00	15.85	0.07			
	Dosis mínima	4	38.96	4.09				
	dosis máxima	2	36.84	1.65				

+P anova

\*\* prueba Tukey ,P<0.05 significativo

**4.1.3. Registros Fotográficos.-** Las incidencias del efecto teratogénico se captan mediante registros fotográficos que se presentan a continuación:



**FIGURA N° 9**

Crías de la rata  
control color  
rosado

**FIGURA N° 10**

Cría de la rata  
experimental.  
Manchas oscuras  
en la piel  
(hemangiomas),  
dosis mínimas





**FIGURA N° 11**

Crías de la rata  
experimental.

Manchas oscuras en la  
piel (hemangiomas).

Cianóticas. La rata  
viva murió al tercer  
día. Dosis máxima.

**FIGURA N° 12**

Cambios  
conductuales.  
Agresividad,  
pelos erizados.  
Rata  
experimental  
Dosis máxima.







**FIGURA N° 13**

Cambios conductuales.

Falta de atención a las  
crías.

Rata experimental.

Dosis máxima.

Nota: Las crías  
murieron al quinto día.

**FIGURA N° 14**

Se observa el saco  
embrionario  
normal. Color  
rosado.

Rata de control  
sacrificada a los 18  
días de gestación.





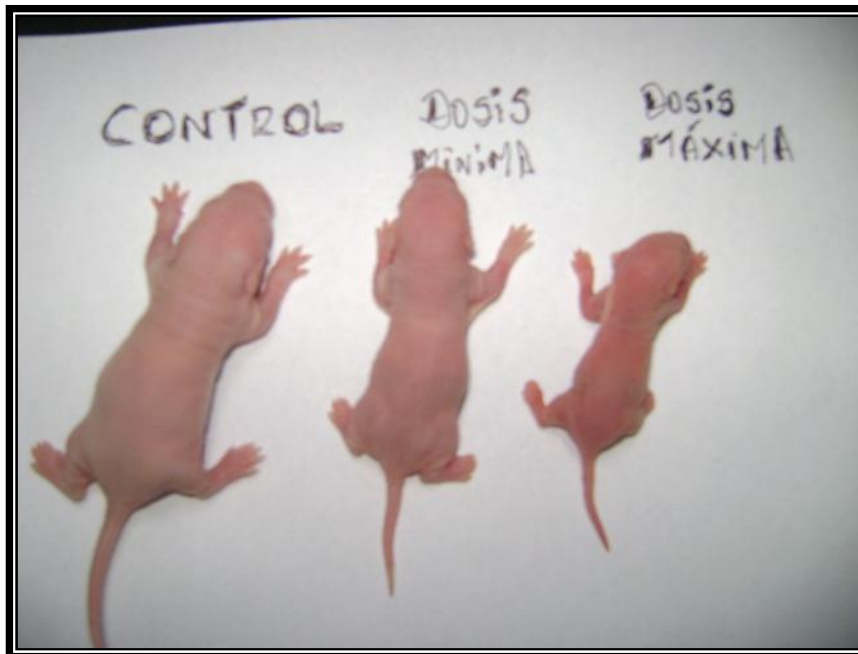
**FIGURA N° 15**

Se observa el saco embrionario con manchas oscuras cianóticas. Rata Experimental: dosis mínima sacrificada a los 18 días de gestación.

**FIGURA N° 16**

Se observa el saco embrionario color vinoso oscuro, junto con los riñones y el hígado. Rata experimental: dosis máxima, sacrificada a los 18 días de gestación.





**FIGURA N° 17**

Comparación del tamaño de las crías, control con las del grupo experimental (dm, DM). Se observa diferencias significativas y coloración de la piel.

**FIGURA N° 18**

Comparación del tamaño de las crías, grupo control y dosis mínima, a los 12 días de nacidos.





**FIGURA N° 19**

Comparación del tamaño de las crías grupo control y dosis mínima, a los 21 días de nacido (destete).

Nota: Ésta diferencia se mantiene hasta los 120 días



## **4.2. RESULTADOS DE CONTROL DE TOXICIDAD**

**4.2.1. PRUEBAS BIOQUÍMICAS.-** Los resultados se presentan en los cuadros N° 14 al N° 21 y las figuras N° 20 al N° 25.

*Sistema Cardio Vascular y Hepático.-*

### **CUADRO N° 14**

#### **Comparación de Medias Según Fosfatasa Alcalina Sérica**

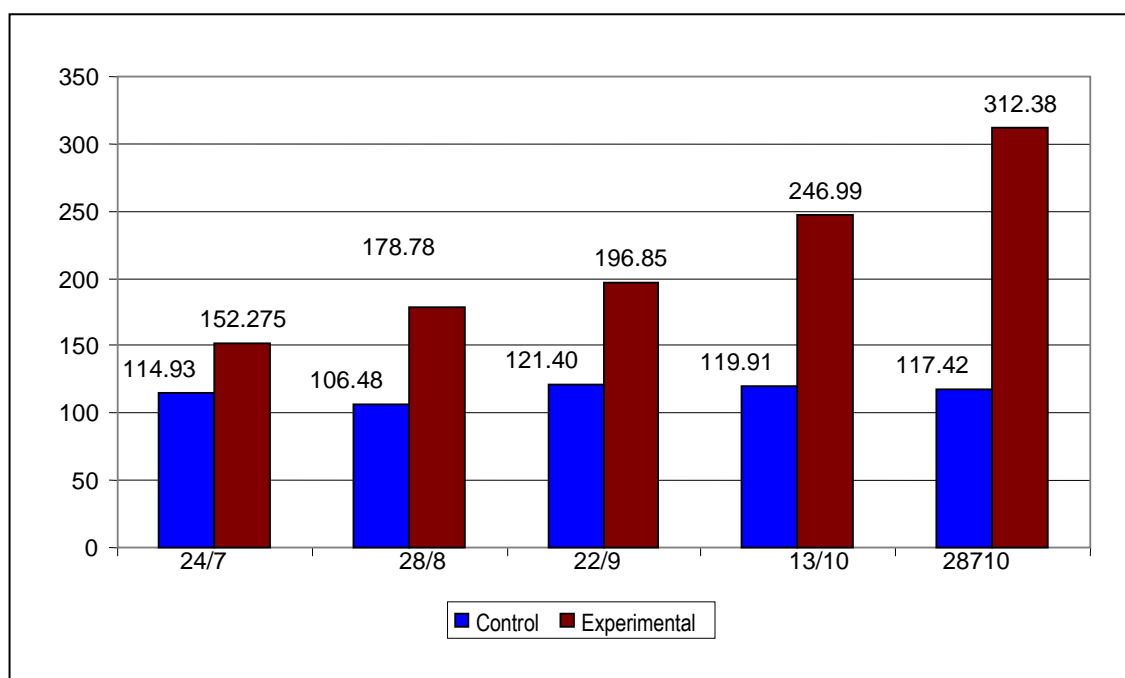
#### **Según Grupo Control y Experimental**

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA+	SD	N	MEDIA+	SD	
24/7	2	114.93	10.55	2	152.28	5.62	0.04*
28/8	2	106.48	15.48	2	178.78	11.42	0.03*
22/9		121.40	9.85		196.85	8.41	0.01*
13/10	2	119.91	10.56	4	246.99	22.78	0.002*
28/10	2	117.42	14.07	3	312.38	15.81	0.001*

\*P<0.05 existe diferencias significativas

+T student

**Comparación de Medias Según Fosfatasa Alcalina Sérica  
Según Grupo Control y Experimental**



**FIGURA N° 20**

En la figura se observa un aumento en las concentraciones de las medias del grupo control y el experimental en función del tiempo de exposición al cadmio.

**CUADRO N° 15**

**Análisis de Varianza de la Fosfatasa Alcalina Sérica**

**Según Tiempo por Grupo Experimental**

	<b>N</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>	<b>MÍNIMO</b>	<b>MÁXIMO</b>	<b>P</b>
27/4	2	152.28+	5.6215	148.3	156.25	0.00*
28/8	2	178.78+	11.42	170.7	186.85	
22/9	2	196.85+	8.4146	190.9	202.8	
13/10	4	246.99+	22.775	225.2	271.73	
28/10	3	312.38+	15.805	298.25	329.45	
Total	13	229.3+	60.087	148.3	329.45	

\* $p < 0.05$  se encontró diferencias significativas, según F

+Prueba tukey :  $FA(27/4) < FA(28/8) < FA(22/9) < FA(13/10) < FA(28/10)$

significativamente  $P < 0.05$

Se observa que la FA aumenta respecto al tiempo estadísticamente significativa

$P < 0.05$  con respecto al tiempo

Los resultados obtenidos para la Glutamato Oxalacetato Transaminasa (GOT) cuadro N° 16, indican diferencias significativas cuando se comparan las concentraciones entre el grupo control y experimental.

### CUADRO N° 16

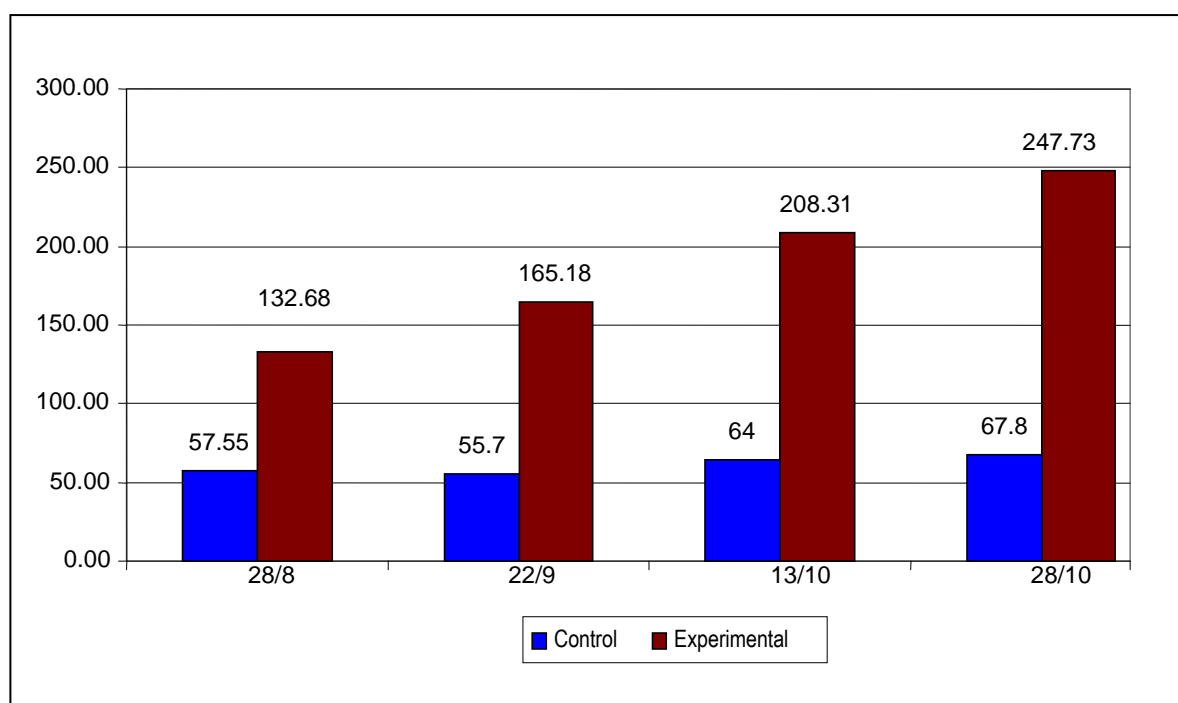
#### Comparación de Medias de la Glutamato Oxalacetato Transaminasa Sérica (GOT) Según Grupo Control y Experimental

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA+	SD	N	MEDIA+	SD	
28/8	2	57.55	3.04	2	132.68	5.05	0.03*
22/9	2	55.7	1.56	2	165.18	21.25	0.01*
13/10	2	64	8.06	4	208.31	26.83	0.002*
28/10	2	67.8	12.73	2	247.73	31.71	0.01*

\*P<0.05 existe diferencias significativas

+T student

**Comparación de Medias de la Glutamato Oxalacetato Transaminasa  
Sérica (GOT), Según Grupo Control y Experimental**



**FIGURA N° 21**

En la figura se observa un aumento de la concentración de las medias del grupo control y el experimental en función del tiempo de exposición.

**CUADRO N° 17**

**Análisis de Varianza de la Glutamato Oxalacetato Transaminasa**

**Sérica (GOT), Según Tiempo por Grupo Experimental**

	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO	P
28/8	2	132.68	5.05	129.11	136.25	0.01*
22/9	2	165.18	21.25	150.15	180.20	
13/10	4	208.31	26.83	181.90	240.12	
28/10	2	247.73	31.71	225.30	270.15	

\* $p < 0.05$  se encontró diferencias significativas, según F

+Prueba tukey : la media GOT (28/8) < GOT (22/9) < GOT (13/10) < GOT (28/10)

significativamente  $P < 0.05$

Se observa que la GOT aumenta respecto al tiempo estadísticamente significativa

$P < 0.05$  con respecto al tiempo

Los resultados obtenidos para la Glutamato Piruvato Transaminasa Sérica (GPT), cuadro N° 18 y figura N° 22 no indican diferencias significativas cuanto se comparan las concentraciones entre el grupo control y experimental.

**CUADRO N° 18**

**Comparación de Medias Según de Glutamato Piruvato Transaminasa  
Sérica (GPT) Según Grupo Control y Experimental**

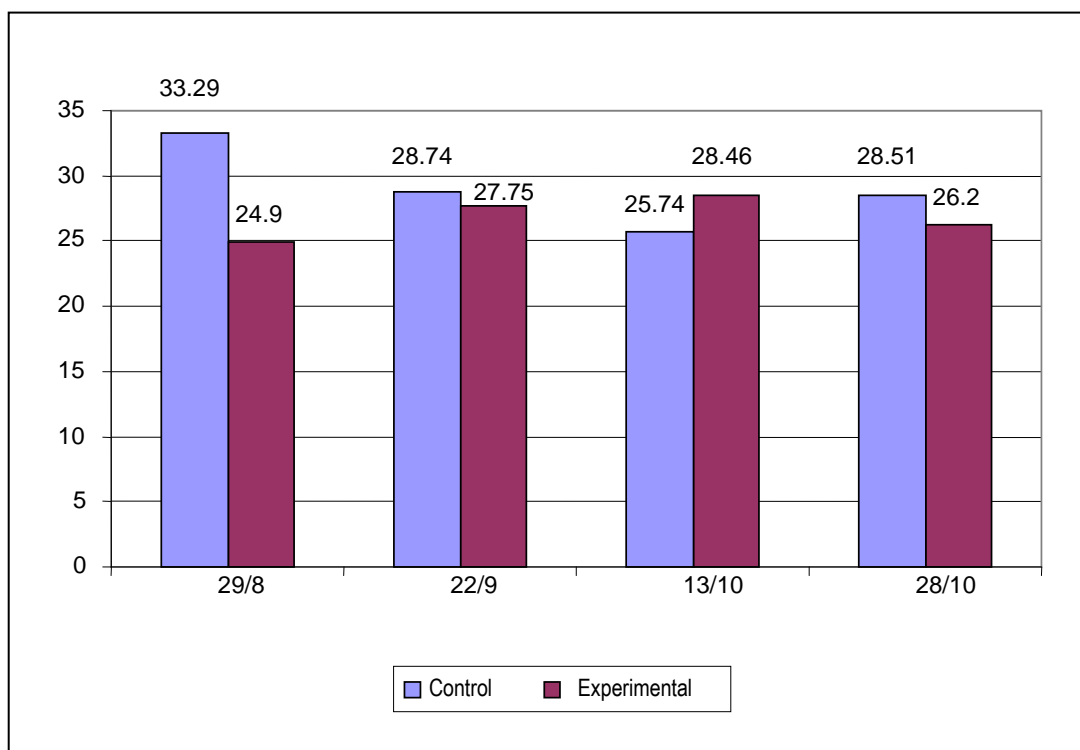
TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA+	SD	N	MEDIA+	SD	
29/8	2	33.29	0.60	2	24.9	5.26	0.15
22/9	2	28.74	1.49	2	27.75	1.06	0.52
13/10	2	25.74	0.33	3	28.46	3.56	0.38
28/10	2	28.51	1.36	2	26.20	3.13	0.44

P> 0.05 no existe diferencias significativas

+T student

### Comparación de Medias Según de Glutamato Piruvato Transaminasa

#### Sérica (GPT) Según Grupo Control y Experimental



**FIGURA N° 22**

En la figura no se observa ninguna diferencia sustancial en las concentraciones de las medias del grupo control y el experimental en función del tiempo de exposición.



***Aparato Excretor.-***

Los resultados obtenidos en Creatinina Sérica (cuadro N° 19 y figura N° 23) no indican diferencias significativas cuando se comparan las concentraciones entre el grupo control y experimental.

**CUADRO N° 19**

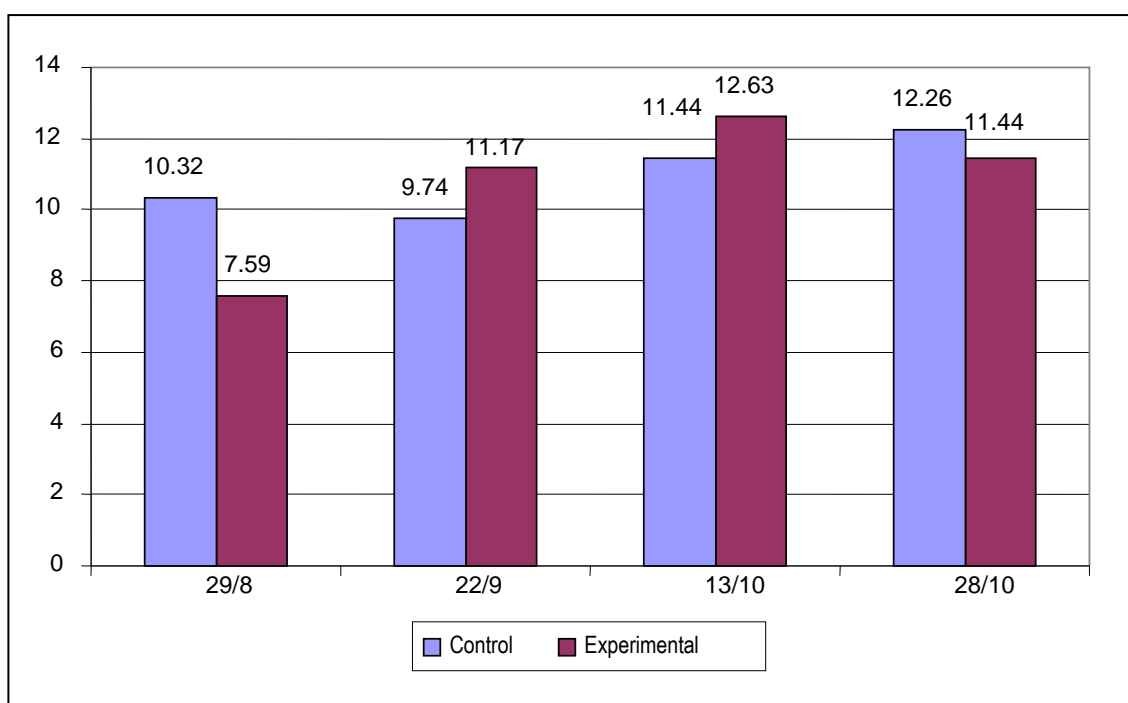
**Comparación de Medias de la Creatinina  
Según Grupo Control y Experimental**

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA+	SD	N	MEDIA+	SD	
29/8	2	10.32	0.19	2	7.59	1.09	0.07
22/9	2	9.74	0.36	2	11.17	0.79	0.14
13/10	2	11.44	2.51	4	12.63	1.74	0.52
28/10	2	12.26	0.74	2	11.44	0.18	0.26

P> 0.05 no existe diferencias significativas

+T student

**Comparación de Medias de la Creatinina  
Según Grupo Control y Experimental**



**FIGURA N° 23**

En la figura no se observa diferencia sustancial en las concentraciones de las medias del grupo control y experimental.

Los resultados obtenidos en Glucosa (cuadro N° 20 y figura N° 24) no indican diferencias significativas cuando se comparan las concentraciones entre el grupo control y experimental.

**CUADRO N° 20**

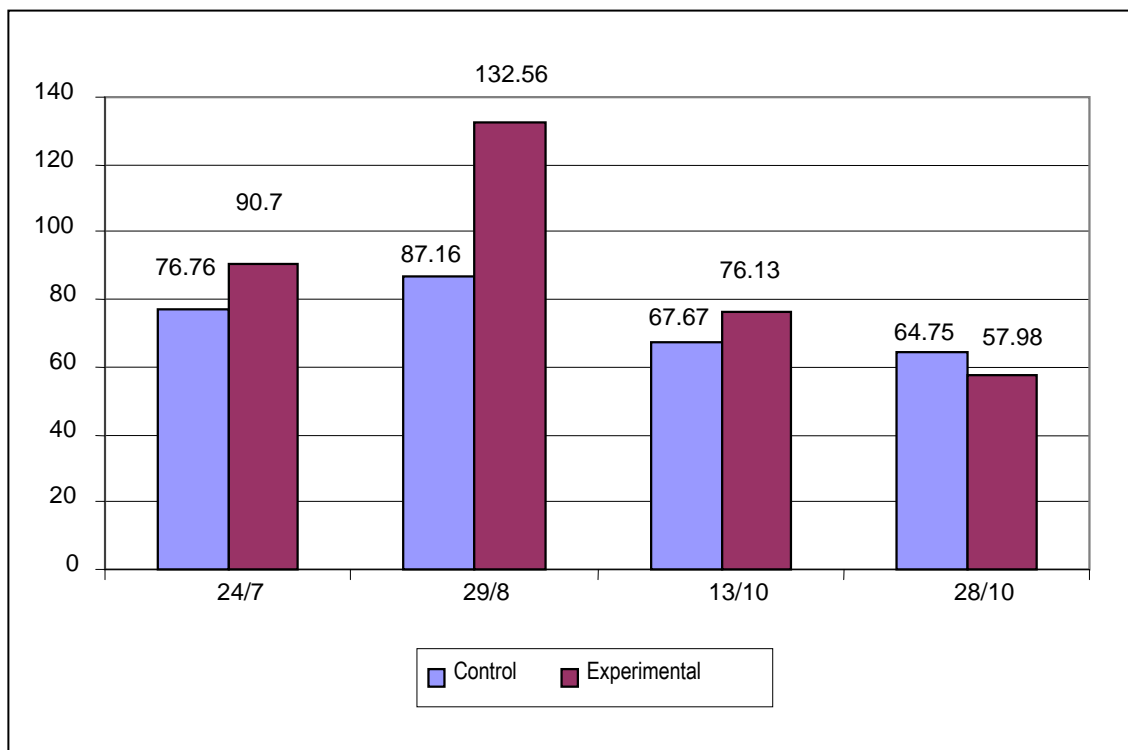
**Comparación de Medias de la Glucosa  
Según Grupo Control y Experimental**

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
24/7	2	76.76	13.53	2	90.70	18.38	0.53
29/8	2	87.16	15.66	2	132.56	9.97	0.07
13/10	2	67.67	7.05	4	76.13	8.37	0.29
28/10	2	64.75	3.9	2	57.98	9.87	0.46

P> 0.05 no existe diferencias significativas

### Comparación de Medias de la Glucosa

#### Según Grupo Control y Experimental



**FIGURA N° 24**

En la figura no se observa diferencia sustancial en las concentraciones de las medias del grupo control y experimental.

Los resultados obtenidos en Calcio (cuadro N° 21 y figura N° 25) no indican diferencias significativas cuando se comparan las concentraciones entre el grupo control y experimental.

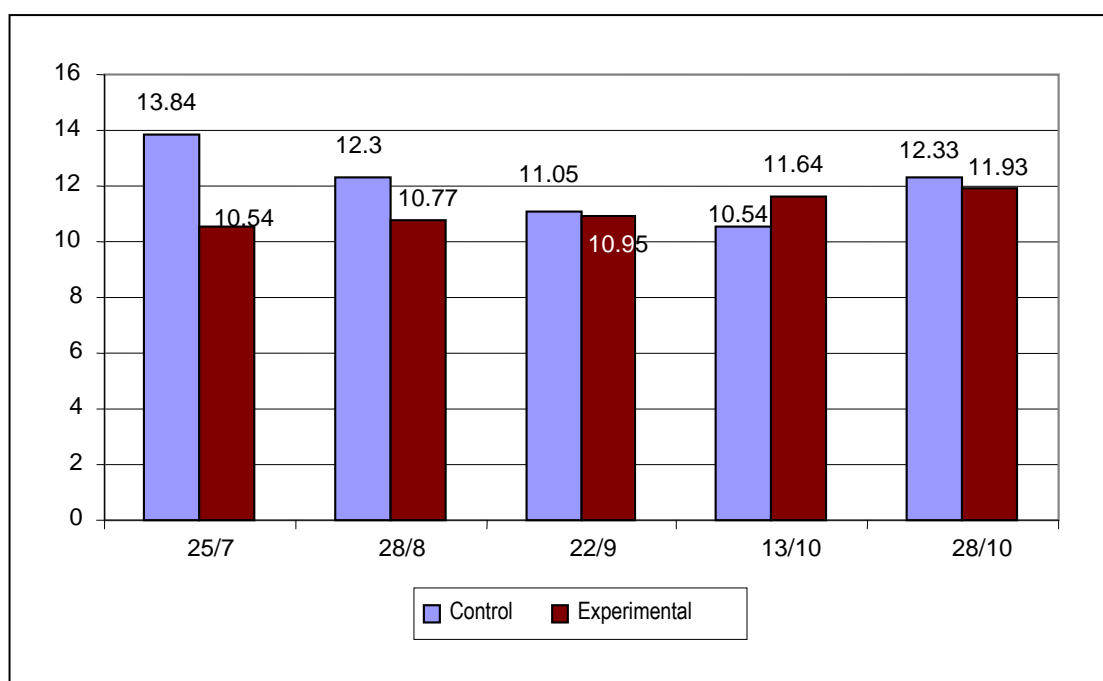
**CUADRO N° 21**

**Comparación de Medias del Calcio  
Según Grupo Control y Experimental**

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
25/7	2	13.84	1.64	2	10.54	1.11	0.14
28/8	2	12.3	1.06	2	10.77	1.24	0.30
22/9	2	11.05	0.16	2	10.95	0.43	0.79
13/10	2	10.54	0.34	4	11.64	0.99	0.22
28/10	2	12.33	1.64	2	11.93	1.14	0.80

P> 0.05 no existe diferencias significativas

**Comparación de Medias del Calcio  
Según Grupo Control y Experimental**



**FIGURA N° 25**

En la figura no se observa diferencia sustancial en las concentraciones de las medias del grupo control y experimental.

**4.2.2. SISTEMA HEMATOPOYÉTICO.-** Los resultados obtenidos para los Hematíes no indican diferencias significativas, como se presentan en los cuadros N° 22 al N° 27 y las figuras N° 26 al N° 31.

**CUADRO N° 22**

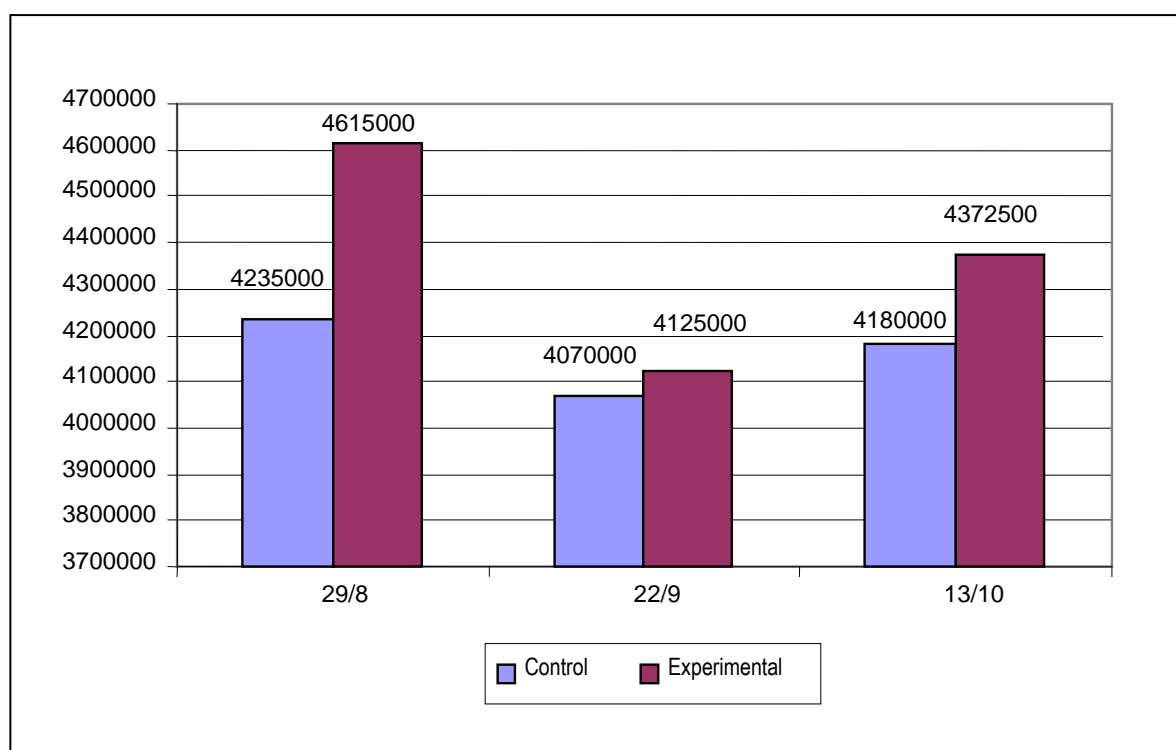
**Comparación de Medias de los Hematíes  
Según Grupo Control y Experimental**

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
29/8	2	4235000	700035	2	4615000	459619	0.58
22/9	2	4070000	31112.9	2	4125000	77781.7	0.83
13/10	2	4180000	155563	4	4372500	526584.9	0.66

P> 0.05

### Comparación de Medias de los Hematíes

#### Según Grupo Control y Experimental



**FIGURA N° 26**

En la figura no se observa diferencia sustancial en las concentraciones de las medias del grupo control y experimental.



Los resultados obtenidos para los Leucocitos indican diferencias significativas cuando se comparan las concentraciones entre Leucocitos del Grupo control y experimental (cuadro N° 23 y figura N° 27).

### CUADRO N° 23

#### Comparación de Medias de los Leucocitos Según Grupo Control y Experimental

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA+	SD	N	MEDIA+	SD	
29/8	2	11.87	3.71	2	10.05	0.84	0.56
22/9	2	4.8	0.35	2	9.52	0.67	0.01*
13/10	2	13.52	0.31	4	8.72	1.32	0.03*

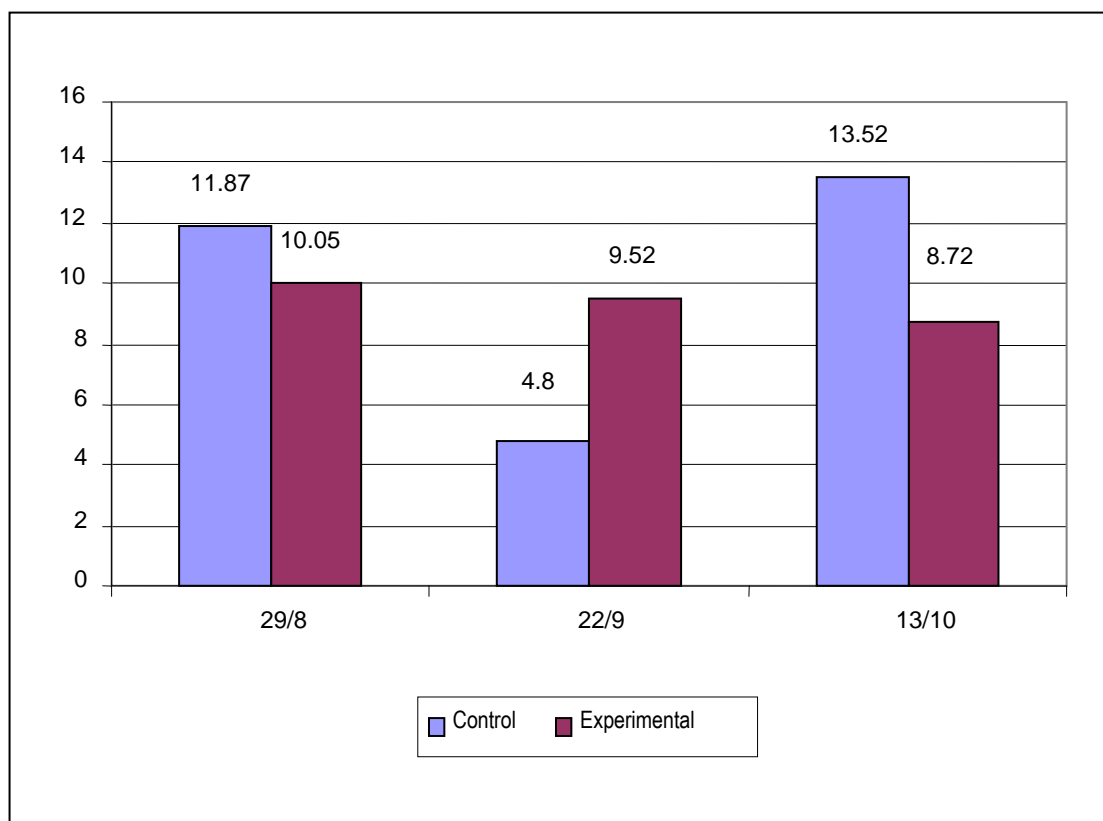
\*P<0.05

+ T student

Se encontró diferencias significativas en el tiempo 29/8 y el tiempo 13/10

### Comparación de Medias de los Leucocitos

#### Según Grupo Control y Experimental



**FIGURA N° 27**

En la figura se observa diferencia sustancial en las concentraciones de las medias del grupo control y experimental.

Los resultados obtenidos para la Hemoglobina no indican diferencias significativas cuando se comparan las concentraciones entre Hemoglobina del Grupo control y experimental (cuadro N° 24 y figura N° 28).

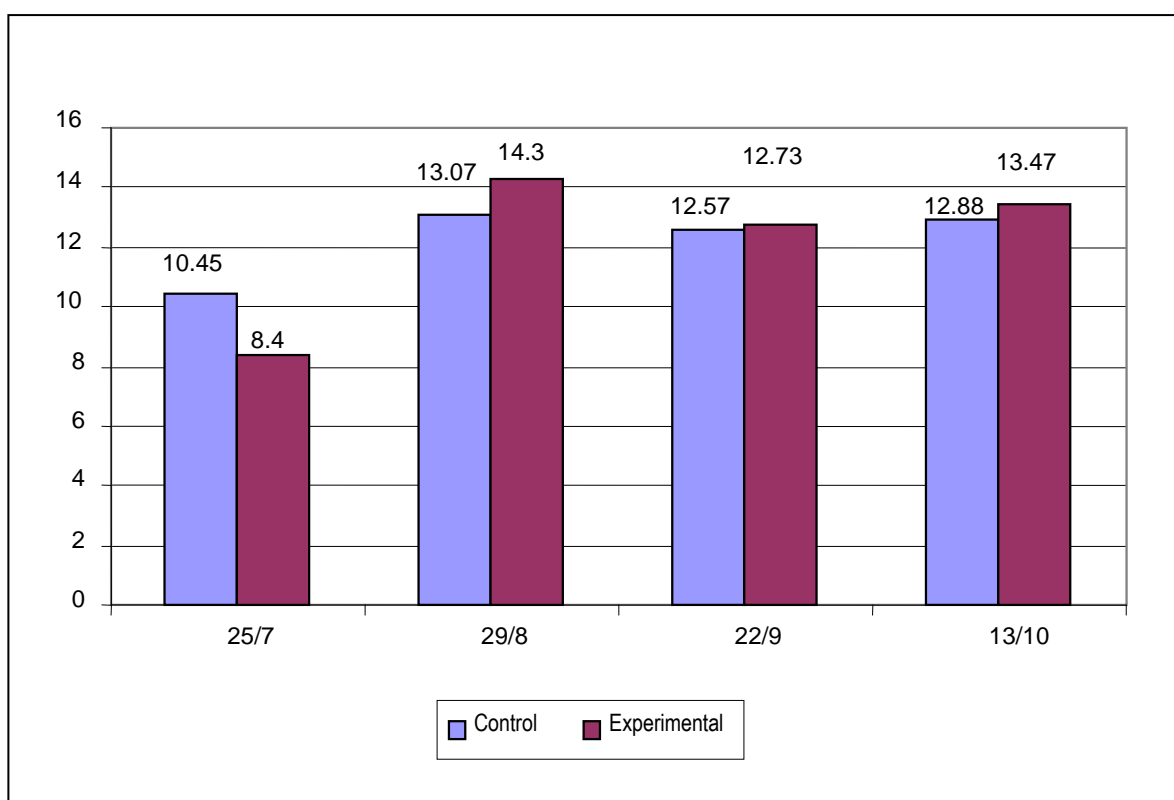
**CUADRO N° 24**

**Comparación De Medias de la Hemoglobina  
Según Grupo Control y Experimental**

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
25/7	2	10.45	0.49	2	8.4	5.7	0.67
29/8	2	13.07	2.19	2	14.3	1.22	0.60
22/9	2	12.57	0.98	2	12.73	0.33	0.84
13/10	2	12.88	0.54	4	13.47	1.61	0.65

P> 0.05

**Comparación De Medias de la Hemoglobina  
Según Grupo Control y Experimental**



**FIGURA N° 28**

En la figura no se observa diferencia sustancial en las concentraciones de las medias del grupo control y experimental.

Los resultados obtenidos para el Hematocrito no indican diferencias significativas cuando se comparan las concentraciones entre Hematocrito del Grupo control y experimental (cuadro N° 25 y figura N° 29).

**CUADRO N° 25**

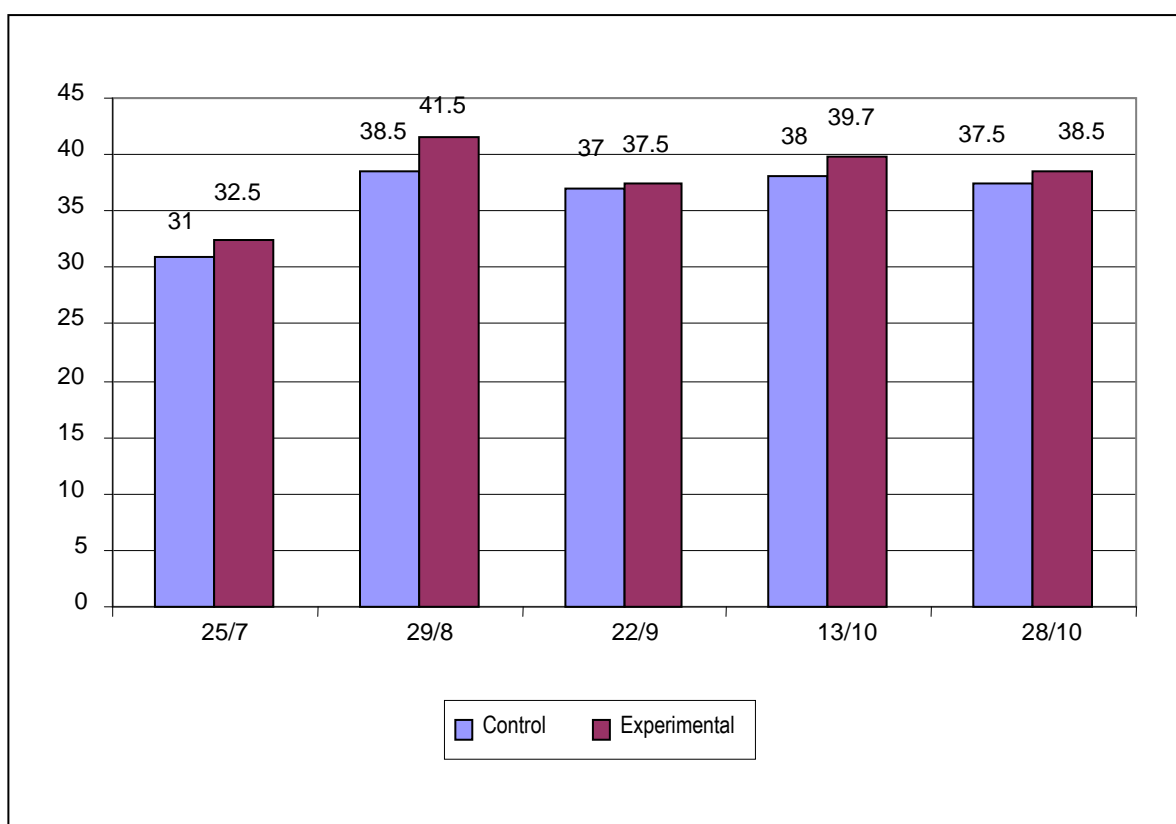
**Comparación de Medias del Hematocrito  
Según Grupo Control y Experimental**

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
25/7	2	31	1.41	2	32.5	6.36	0.77
29/8	2	38.5	6.36	2	41.5	3.53	0.61
22/9	2	37	2.82	2	37.5	0.7	0.83
13/10	2	38	1.41	4	39.7	4.78	0.65
28/10	2	37.5	3.53	2	38.5	0.7	0.73

P> 0.05

### Comparación de Medias del Hematocrito

#### Según Grupo Control y Experimental



**FIGURA N° 29**

En la figura no se observa diferencia sustancial en las concentraciones de las medias del grupo control y experimental.

Los resultados obtenidos para los mononucleares indican una diferencia significativa cuando se comparan las concentraciones entre los mononucleares del grupo control y experimental en el tiempo 28/10, como se muestra en el cuadro N° 26 y la figura N° 30.

**CUADRO N° 26**

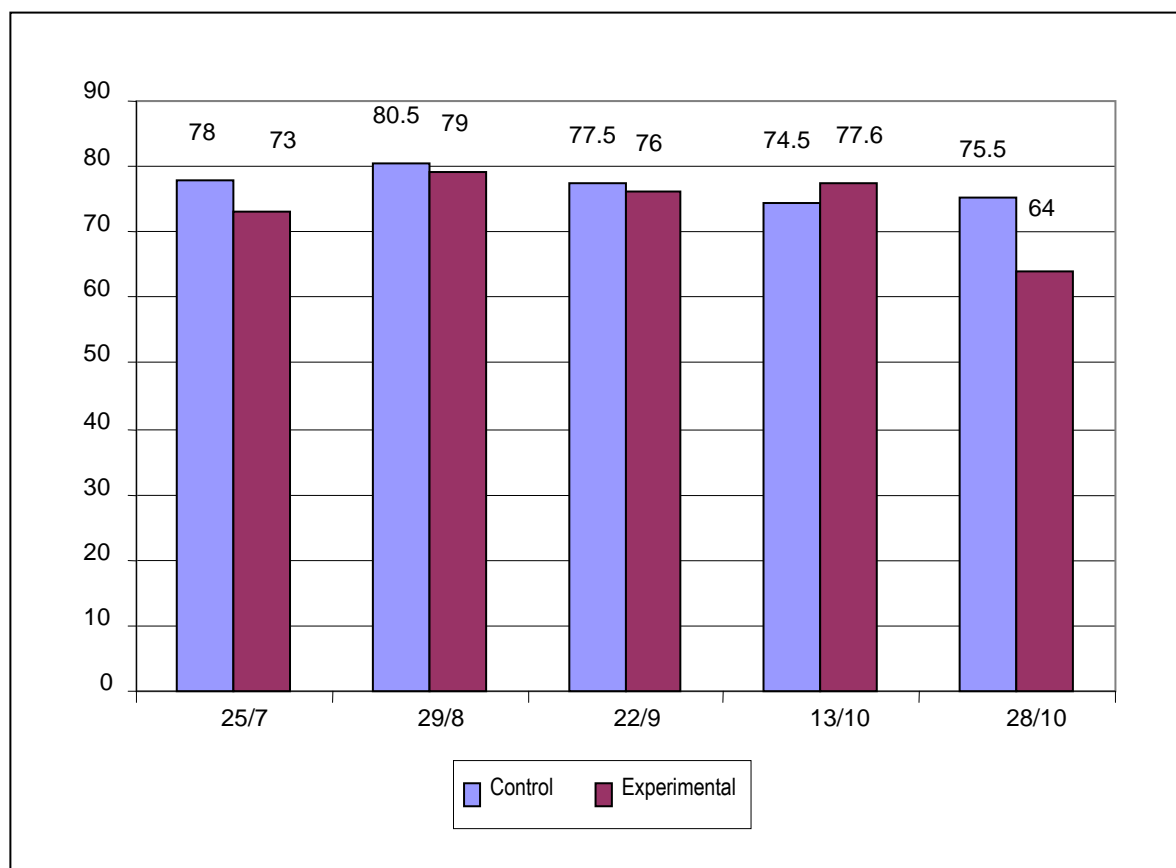
**Comparación de Medias de los Mononucleares  
Según Grupo Control y Experimental**

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA+	SD	N	MEDIA+	SD	
25/7	2	78	12.7	2	73	3.5	0.67
29/8	2	80.5	2.12	2	79	2.87	0.60
22/9	2	77.5	2.12	2	76	15.5	0.90
13/10	2	74.5	3.53	4	77.6	7.37	0.60
28/10	2	75.5	2.12	2	64	1.41	0.02*

\*P< 0.05

+T student

**Comparación de Medias de los Mononucleares  
Según Grupo Control y Experimental**



**FIGURA N° 30**

En la figura se observa una disminución significativa en la concentración de la media en el tiempo 28/10.



Los resultados obtenidos para los polimorfonucleares indican una diferencia significativa cuando se comparan las concentraciones entre los polimorfonucleares del grupo control y experimental en el tiempo de 28/10, como se muestra en el cuadro N° 27 y la figura N° 31.

**CUADRO N° 27**

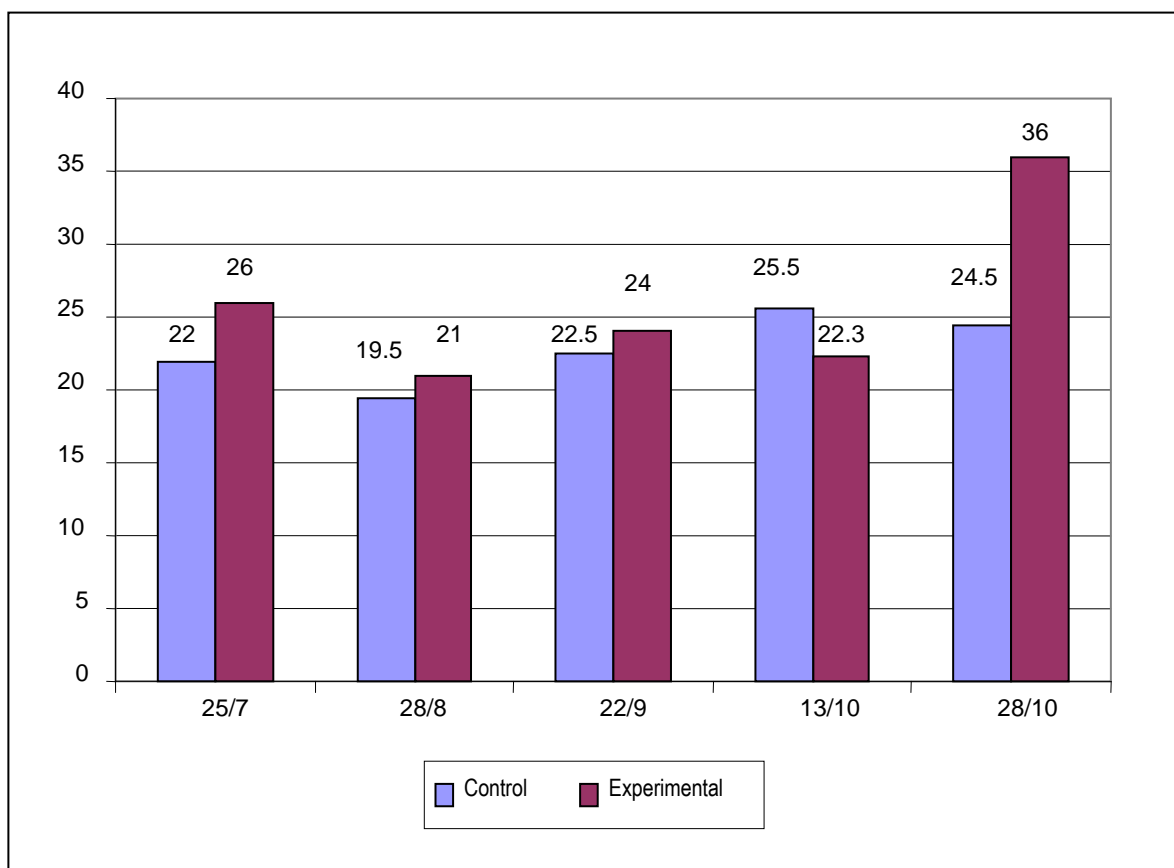
**Comparación de Medias de los Polimorfonuclear  
Según Grupo Control Y Experimental**

TIEMPO	CONTROL			EXPERIMENTAL			P
	N	MEDIA	SD	N	MEDIA	SD	
25/7	2	22	12.72	2	26	3.53	0.67
29/8	2	19.5	2.12	2	21	2.82	0.6
22/9	2	22.5	2.12	2	24	15.5	0.90
13/10	2	25.5	3.53	4	22.3	7.36	0.60
28/10	2	24.5	2.12	2	36	1.41	0.02*

\*P< 0.05

+T student

**Comparación de Medias de los Polimorfonuclear  
Según Grupo Control y Experimental**



**FIGURA N° 31**

En la figura se observa un aumento significativo en la concentración de la media en el tiempo 28/10.

#### 4.2.3. OBSERVACIÓN DIRECTA DE ÓRGANOS INTERNOS.-

**CUADRO N° 28**

	<b>CONTROL</b>	<b>DOSIS MEDIA</b>	<b>DOSIS MÁXIMA</b>
<b>HÍGADO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coloración Normal</li> <li>Tamaño Normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatomegalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatotoxicidad por signos de hemorragia y de Hepatomegalia</li> </ul>
<b>VASCULARIZACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal, sin focos hemorrágicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anormal envoltura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento anormal</li> <li>Focos hemorrágicos</li> <li>Engrosamiento de venas y arterias</li> </ul>
<b>ÚTERO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Envoltura del embrión limpias.</li> <li>Aspecto normal de vasos fetales</li> <li>Embrión de color rosado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Envolturas de embrión poco opacas</li> <li>Variación en la coloración de vasos fetales</li> <li>Embriones de color rojo vinoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Envolturas del embrión con alto contenido de cadmio.</li> <li>Variación en la coloración de vasos fetales.</li> <li>Embrión de color rojo vinoso con manchas negras</li> </ul>
<b>INTESTINOS Y ÓRGANOS ANEXOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coloración rosada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coloración gris</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coloración gris</li> </ul>

#### **4.2.4. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.-**

- a. **Testículos:** Edema intertubular, el resto del corte de tejido sin cambios aparentes.
- b. **Hígado:** Se conserva la citoarquitectura del tejido hepático sin lesiones aparentes, sin embargo; la zona III se observa leve congestión pericentrolobulillar y degeneración de los hepatocitos pericentrolobulillares.
- c. **Riñón:** Glomérulos dilatados, ausencia total de la cápsula de Bowman, leve degeneración hidrópica del epitelio tubular.

## **V.- DISCUSIÓN**

En estudios sobre toxicidad crónica se ha observado que concentraciones de 10 mg Cd/L en el agua de bebida causaron cambios funcionales y estructurales (10), por lo que se toma este dato como referencia para establecer la dosis mínima (40 ug) y la dosis máxima (80 ug); ensayados a efectos de diseñar el modelo que permitiera el estudio de toxicidad crónica planteado.

- ❖ Los Resultados obtenidos en la exposición crónica pueden atribuirse a la acumulación, si bien no se encuentran con datos de investigación para la dosis utilizadas, indican que la administración de 80 ug/día/0.2 kg de peso corporal es la de mayor impacto toxicológico a la luz de los resultados, teratogénicos, bioquímicos e histopatológicos obtenidos en ratas albinas especie *Rattus norvegicus* Holtzman, que pasamos a discutir.
  
- ❖ De los resultados obtenidos en cuanto al periodo de gestación de las ratas se observó disminución del promedio de pesos en relación a la concentración de dosis administradas, como se detalla en los cuadros N° 2 y 3, estudios recientes han demostrado que exposición crónica de cadmio altera el metabolismo de los minerales esenciales en el hígado, causando disminución del hierro y selenio, y por

otro lado un aumento de magnesio y zinc hepáticos. La deficiencia dietaria provoca una mayor absorción del cadmio y capacidad de detoxificación. (47)

- ❖ La administración de Cloruro de Cadmio en concentraciones de 50, 100, 150 m/día/kg en ratones albinos en el agua de bebida ocasiona daño hepático y alteración de su funcionabilidad, como vacualización Citoplasmática, liberación de lisosomas, condesación de la cromatina y dilatación mitocondrial (40), lo que explicaría los resultados obtenidos (35), (36).
- ❖ Existen diferencias en los resultados obtenidos de los pesos al nacer (cuadros N° 4, 5, 6 y 7) y de las crías nacidas vivas y/o muertas (cuadro N° 9), comparando el grupo control con el experimental.

Estudios recientes con aplicación de cadmio en ratones albinos a dosis de 50, 100, 150 ug/kg de peso por vía oral, observaron en los expuestos a nivel del epitelio degeneración en la corteza, aumento del número de folículos atrésicos, disminución del número de folículos en los diferentes estadios de maduración, gran vaso dilatación sanguínea, tendiente a la hemorragia. (49)

Esto genera trastornos en la irrigación, origina déficit de oxigenación y producen alteraciones como el desarrollo folicular con grandes áreas de desorganización celular (50). Esta existencia de un trastorno de tipo circulatorio nos estaría explicado los resultados obtenidos.

❖ En la comparación del peso de las crías a los 21 días de nacido (cuadros N° 7 y 8) se observa una disminución del grupo experimental en relación al control. La restricción dietaria del calcio por la deficiencia de fierro resulta en un efecto aditivo en la disminución de la densidad mineral del fémur, la resistencia ósea y la maduración violenta del colágeno y su posible acción sobre la hormona del crecimiento (48); explicaría la disminución en la capacidad de desarrollo, llamado acondroplasia.

❖ Los ensayos de toxicidad crónica requieren la aplicación de técnicas analíticas para determinar efectos sobre la química de la sangre y las células sanguíneas, asimismo estas pruebas pueden desarrollarse en ratas a intervalos de 2 a 4 semanas. Las pruebas analíticas y funcionales empleadas, ensayos crónicos se relacionan a la toxicogenética.

Se sabe que el cadmio al exponerse por vía oral realiza una función inicial de inducción de síntesis de las metalothioneinas y sus centros de acción, son principalmente el hígado, riñones y testículos. (9)

❖ Para las pruebas del funcionalismo hepático se recomienda evaluar la fosfatasa alcalina sérica y la glutamato piruvato transaminasa sérica. (56)

Los resultados obtenidos en la fosfata alcalina sérica, comparando el grupo control y experimental (cuadro N° 14) se observa el aumento de las medias en función del tiempo que estadísticamente es significativa. Estudios relacionados indican que el cadmio parece no generar directamente radicales libres en condiciones fisiológicas sin embargo estos pudieran formarse por interacción del cadmio y lugares celulares críticos como la mitocondrial, (33). El cadmio a exposición aguda incrementa el stress oxidativo; que explicaría la fisiopatología hepática y los resultados obtenidos. (55).

Por producción del anión superóxido y óxido nítrico, induciendo la peroxidación lipídica y excreción de metabolitos lipídicos (45), (41), (42), (43), (40), que podría explicar el resultado obtenido.

- ❖ Para determinar células de tejidos lesionados, la prueba analítica recomendada es la determinación de la glutamato oxalacetato transaminasa sérica (56), de los resultados obtenidos del G.O.T. comparando el grupo control y experimental (cuadro N° 15) se observa un aumento de la concentración de las medias en función del tiempo, estadísticamente significativo. La citotoxicidad en la alteración funcional y estructural (40) explicaría los resultados.
- ❖ En el aparato excretor (riñones), las pruebas analíticas principalmente recomendadas son la creatinina glucosa y el calcio sérico. (56).



Estudios realizados en células renales expuestos a bajas concentraciones de cadmio, observaron en las organelas, condensación de las mitocondrias, vacuolización citoplasmática (52). También evidencia alta toxicidad para el PX – 15 (51). Otros investigadores determinaron alteraciones funcionales (parámetros bioquímicos) administrando en ratas cadmio 50 mg/kg/día I.P.; durante 9 semanas observaron aumento de creatinina, glucosa, fosfata alcalina sérica. También midieron aldehído malónico, como índice de peroxidación lipídica, concluyendo que son citotóxicos. (53).

De los resultados obtenidos (cuadros N° 19, 20 y 21) de creatinina, glucosa, calcio, comparando los grupos controles y experimentales se encontró que no existe diferencias significativas, que explicarían que a la dosis de 80 ug/día/0.2 kg, todavía no produce efectos tóxicos manifiestos, considerando que el cadmio en su toxodinamia produce toxicidad renal. (19).

- ❖ Existen trabajos de investigación para relacionar la toxicidad crónica del cadmio con el sistema hematopoyético:

Al administrar 1 mg kg de cloruro de cadmio en ratones isogénicos de la cepa Swiss, por vía intraperitoneal durante 21 días, observaron que afecta la hematopoyesis en la médula ósea y esplénica. Atribuyeron la acción del cadmio a un proceso inflamatorio mediados por moléculas como el óxido nítrico o citoquinas (54), también manifestando células hipostáticas y necróticas. (55)

De los resultados obtenidos en los ensayos hematopoyéticos (Cuadros N° 22, 23, 24, 25, 26 y 27) no existe diferencias significativas. En la mayoría de los ensayos salvo en los ensayos mononucleares y polimorfonucleares que el tiempo 20/10 existen diferencias significativas, en estos casos también la concentración y vía de administración explicaría los resultados obtenidos.

- ❖ Los ensayos de toxicidad crónica incluyen evaluación en cuanto a los efectos patológicos e histológicos cuanto menos al final de los experimentos. La orientación de estos estudios es comúnmente llevados a cabo en relación a su comportamiento toxocinético.

En nuestro caso se estudió órganos como el hígado, riñones y testículos.

Las observaciones halladas en otros trabajos de investigación citan: hiperplasias de las células de Leydig, aumento de vasos sanguíneo en el intersticio, proliferación en ratas tratadas con cadmio durante 8 meses a una concentración de 80 mg /kg peso (34); estress oxidativo en tejido testicular como consecuencia de la disminución flujo sanguíneo, pérdida del endotelio vascular (44); hipotrofia testicular a dosis, retardo del desarrollo en células hepiteliales (31); hiperplasia, aumento de vasos sanguíneos en el intersticio, adenocarcinomas testiculares (29), (30); condensación cromática, dilatación mitocondrial en el hígado (40); aumento de folículos atresicos, disminución folículos en el ovario (49). En nuestra investigación a exposición de 4

meses y 80 ug/día, en comparación con el grupo control observamos en el hígado citoarquitectura del tejido hepático sin lesiones aparentes; sin embargo existe leve congestión perilentrolobulellar y degeneración tubular, en los testículos presentan edema intertubular, que confirma la toxicidad del cadmio en su centro de acción.

- ❖ Con respecto al aspecto externo de las crías del grupo experimental se observo desde el día del nacimiento manchas vinosas en la piel (hemangiomas), además a los 21 días se pudo observar atresia genito urinario y disminución de la capacidad del desarrollo (acondroplasia).

## **VI.- CONCLUSIONES**

1. La evaluación realizada después de administrar cadmio a ratas durante el periodo de gestación determinó:
  - a. Efectos teratogénicos con presencia de hemangiomas y acondroplasia.
  - b. Toxicidad reproductiva con presencia de bajo peso al nacer, bajo porcentaje de fertilidad con reducido número de crías por camada y mortalidad elevada.
  
2. La evaluación realizada después de administrar cadmio durante 120 días determinó:
  - a. Alteración de la concentración plasmática de fosfatasa alcalina sérica y glutamato oxalacético sérico.
  - b. En el estudio histopatológico daño funcional y estructural en el hígado y riñón.

## **VII.- REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS**

1. **MATA VALLESPIN, Luis; SÁNCHEZ, Lourdes; y CALVO, Miguel:**  
**“Cadmio en Leche y Otros Alimentos”** – Tecnología y Bioquímica de los Alimentos. Universidad de Zaragoza 2000. Disponible en:  
[http:// www.medspain.com/n5-jun99/cadmio.htm](http://www.medspain.com/n5-jun99/cadmio.htm)  
Consultado el 29 Oct. 2008.
2. **ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DEL TRABAJO, OIT –  
MINISTERIO DE TRABAJO: “Enciclopedia de Salud y Seguridad en el  
Trabajo”.** Tercera Edición, 2001.
3. **VALLE VEGA, Pedro: “Toxicología de Alimentos”** – Instituto Nacional de  
Salud Pública – Centro Nacional de Salud Ambiental. México, D.F. 2000.
4. **RAMÍREZ, A: “Toxicología del Cadmio: Conceptos actuales para  
evaluar exposición ambiental u ocupacional con indicadores biológicos” -**  
Anales de la Facultad de Medicina – Universidad Nacional Mayor de San  
Marcos, Lima –Perú, 2002; 63 (001): 51 – 64. Disponible en:  
<http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=37963107>  
Consultado el 29 de Oct. 2008.

5. **BOWMAN, W. C; RAND, M. J: “Farmacología”** – Nueva Editorial Interamericana. – México D.F. 1984.
6. **“Fisiología de la Reproducción”** – Editorial Acribia. Segunda Edición. Zaragoza – España 1999.
7. **LPA (LITTLE PEOPLE OF AMERICA): “Series Congenitas”, Acondroplasia.** Washington, Dic. 1994.
8. **MOSQUEIRA, Alexander: “La Concentración de Cadmio Produce Malformación Fetal”** – Boletín de Dialogo Iberoamericano: 1(3): 15 – 3, Abr. 1996.
9. **GALVÃO L., G. Corey: “Serie Vigilancia Cadmio”** – Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud Metepec, México 1987.
10. **LÓPEZ M, REPETTO: “Toxicología Avanzada”** – Ediciones Días de Santos. Madrid 1995.
11. **MUÑOZ A.: “Determinación de Metales Pesados Plomo, Cadmio, Cobre y Mercurio en las Especies Marinas: Tollo y Tiburón Azul”** – T.A.P. Facultad de Farmacia y Bioquímica UNMSM. Lima 1995.

12. ALBERT L.: “Curso Básico de Toxicología Ambiental” – Editorial Limusa  
S.A. México D.F. 1988.
13. LOPEZ ARTIGUEZ M.: “Heavy Metals in Bivalve Molluscs in The  
Huelva Estuary, Bull Envirom Contam” – Toxicología 1989 – 41; 634 –  
642.
14. CONI E, BALDINI M, ZANASI F.: “Cadmiun in Take With Diet in Italy,  
A Pilot Study” – I Trace Element Electrolytes Health dis 1992; 6: 175 – 187.
15. KECK C, BRAMKOMF G.: “Lack of Correlation in Seminal Plasma and  
Fertility Status of non Exfosed Patients Reproductive” – Toxicology 9 (1),  
1995, 35 – 40.
16. GALVÁN; BOBADILLA A. GARCÍA; ESCAMILLA RM:  
“Concentración de Cadmio y Zinc en Tejidos de Cáncer Prostático y en  
Hiperplasia Prostática Benigna” – Revista Mexicana de Patología Clínica  
2004; 52 (2): 109 – 117.
17. WAALKES MP: “Cadmiun Carcinogenesis in Review, Journal Inorg” –  
Biochem 2000, 79; 241 -244.

18. **VEGA S.: “Genotoxicidad y Daño al Sistema Reprodutor”** – Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Organización Panamericana de la Salud 1985. 11 – 15.
19. **DREISBACH R.: “Manual de Toxicología Clínica”** – Quinta edición, Editorial El Manual Moderno S.A., México D.F. 1995; 206 -208.
20. **KITO T, KITO H, NOGAMA K.: “Dose – Response Relation Ship Between Urinary Cadmiun, an Metallothionein in a Japanese Population Enviromentaly Exposed to Cadmiun”** – Toxicology 1999; 65: 325 – 327.
21. **“Who Recommended Health – Base Limits in Occupational Expouse to Heavy Metals General”** - Who Technical Report Series N° 647, 1980.
22. **LARSSON SE, PISCATOR M.: “Efect of Cadmiun on Skeletal Tissue in Normal and Calcium – Deficient Dats”** – J. Med. Sci. 1971, 7, 495 – 497.
23. **IGUCHI H, SAND S.: “Efect of Cadmiun on the Bone Collagen Metabolism of Rats”** – Toxicol Appl Pharmacol 1982, 62, 122 – 136.



24. PERRY HM, PERRY EF. JR. “Effect of Diet on Increases in Systolic Pressure Induced in Rats by Chronic Cadmium” – *Federation J Nutr* 1980,112.
25. I.A.R.C.: “World Health Organization International Agency for Research on Cancer, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans” – I.A.R.C., Lyon, 1993.
26. STEFAN G, DESTREICHER V.: “The Combination Effects of Cadmium and X – Rays on Structural Chromosome Aberrations in Peripheral Lymphocytes.” – *Environmental Hygiene II*, Berlin Springer – Verlag 1990.
27. GREENSPAN BJ, MARROW PE.: “The Effects of in Vitro and Aerosol Exposures to Cadmium on Phagocytosis by Rat Pulmonary Macrophages” – *Fundam Appl Toxicol*, 1984, 4, 48 – 57.
28. COLLIN O, BERCH A. “Leydig Cells Secrete Factor Which Increase Vascular Permeability and Endothelial Cell Proliferation” – *Int, J Androl*. 1996.19:221-228
29. REHM S, WALKES MP. “Mixed Sertoli Leydig Cell Tumor and Rete Testis Adenocarcinoma in Rats Treated with Chloride of Cadmium” – *Vet Pathol*. 1998

30. IGLESIAS A, MARTÍN R, SANTA MARÍA L. “Inducción de Adenomas de Células de Leydig en el Testículo de Ratas Expuestas a Cloruro de Cadmio” – Urología Integrada y de Investigación 2002;7:351-370
31. LARA P, WATANABE L, PICOLI F. “Efectos del Cadmio en la Mucosa Yugal de la Rata Durante la Lactancia” – Estudio Morfológico e Histométrico. Int J. Morphol 2003;21(3):191-198
32. CHIA S, XV B, “Effect of Cadmium and Cigarette Smoking on Human Semen Quality” – Int J. Fertil. 1994;39:292-298
33. OCHI T, ISHIGURO T, OSHAWA M. “Participathion of Active Oxygen Species in the induction of ADN Single-Strand Seission by Cadmium Cloride in Culture Chinesse Hamster Cells” – Mutat Res. 1983;122:169-175
34. DOCAMPO A, GOMEZ V, LOPEZ R. “Angiogenesis en la Hiperplasia de Células de Leydig Inducida por Cloruro de Cadmio Y Estudio de Inmuno Histoquímico y Cuantitativo” – Depto de Morfología. Fac. Medicina UAM – Madrid España; 2003

35. **LAPA BH, “Evaluación del Efecto Teratogénico del Cadmio en Ratas Albinas Gravidas de Raza Holtzman” - Fac. Farmacia y Bioquímica UNMSM 1999.**
36. **CRUZATE H, ZAPATA J. “Investigación de Efectos Teratogénicos del Plomo Administrado en Agua de Bebida a Ratas Albinas Gravidas de Raza Sprage Dawley” – Fac. Farmacia y Bioquímica UNMSM – 2001**
37. **COX S, CHENCELIS C. “Animal Models in Toxicology” - Marcel Dekker INC – New York USA 1992.21-135**
38. **IKEDA M, MARICUCHI J, EZAXI T. “Smoking – Induced Increase in Urinary Cadmium Levels Among Japanese Women” – International Archives Of Occupational and Enviromental Health. – 2005, 78(7):533-540**
39. **LYNNCH M, RAPHAEL S, MELLOR L. “Métodos de Laboratorio” - ED. Interamericana. México DF; 1987.1100 – 1102.**
40. **MARCANO L, CARROYO L. “Citotoxicidad del Cadmio en Hepatocitos de Ratón Albino y sus Posibles Implicaciones en Ambientes Tropicales” – Rev. Biología Tropical 2006. 54(2): 257-263.**

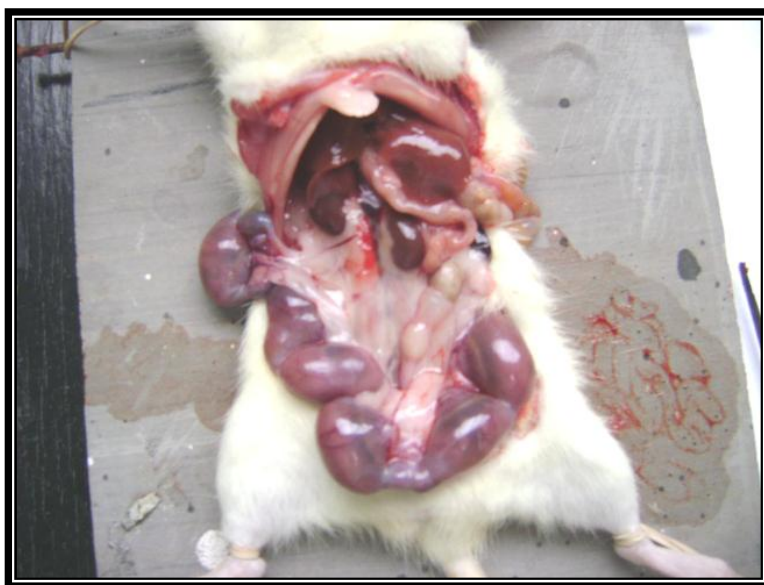
41. KOIZUMI T, SHIRAKURA G., XUMAGAI H. “Mechanism of Cadmium – Induced Cytotoxicity in Rat Hepatocytes: Cadmium Induced Active Oxygen – Related Permeability Changes of the Plasma Membrane” – Rev. Toxicol 1996. 14(2):125-134
42. BACCHI D. “Cadmium Induced Excretion of Urinary Lipid, Metabolite, and Damage Glutathione Depletion, and Hepatic Lipid Peroxidation in Sprague – Dawley Rats” – Biol Trace Elem Res 1996. 52(2): 142-154.
43. SENTUR K. “Cadmium Induced Lipid Peroxidation in Kidney Function” – J. Basic Clin Physiol Pharmacol 1994 5 (3): 305-313
44. OCHI T. “Indirect Evidence for the induction of a Prooxidante State by Cadmium Clorure in Culture Mammalian Cells and a Possible Mechanism for the Induction” - Mutad Res 1987. 180(2) 257-266
45. HASSOUN E, STHOS J. “Cadmium Induced Production of Superoxide Anion and Nitric Oxide, DNA Single Strand Breaks and Lactate de Uydrogesa Leakage in 5774 A. I Cell Cultures” - Rev Toxicol 1996. 112:219-226

46. KOISUMI T, LIZ. “Role of Oxidative Stress in Single – DOSe Cadmium – Induced Testicular Cancer” - J Toxicol Environ Health 1992. 37 (1): 25-36
47. NOEL L Y COL. “Food and Chemical Toxicology” – 42:1203-1210
48. MEDEIROS D Y COL. “The Journal of Nutrition” - 2002. 132: 3115-3141.
49. LUBO A, NOVA C, VILLASDIL V. “Efectos del Cadmio sobre el Parenquima Ovárico en Ratones Albinos Suizos” – Investigación Clínica 2006. 47 (3): 219-231.
50. PIASEK M, LASKEY I. “Effect of in Vitro Cadmium Exposure on Ovarian Steroidogenesis in Rats” – J APPL Toxicol 1999; 19 (3): 211-217
51. ROMERO R, ALMAGRO F, LUNA A. “Citotoxicidad del Plomo, Cadmio y Mercurio en Cultivos de Células Renales: Comparación de 2 Métodos Colorimétricos” – VIII Congreso Español de Toxicología. Granada Rev Toxicol 1999; 16: 187

52. GÓMEZ M, ROMERO D, GARCÍA A. “Alteraciones Morfológicas y Vitraestructurales en Cultivos de Células Renales Expuestos a Dosis Bajas de Cadmio y Plomo” – VIII Congreso Español de Toxicología. Granada Rev Toxicol 1999; 16: 188
53. MORALES M, SÁNCHEZ V. “Efecto de la Quercetina sobre la nefrotoxicidad producida por cadmio” – Rev. Toxicol 2004: 23-30.
54. PYNEYRO S, JUARIST; J, AGUIRRE M. “Injuria al microambiente hematopoyético producidos por el cadmio”- Cátedra de Bioquímica INFIBAR-Facultad de Medicina. UNNE. Argentina 2003.
55. SHAIKN Z, ZAMAN K. “Oxidative Stress as a Mechanism of Chronic Cadmiun Induced Hepatotoxicity and Renal Toxicity and Protection by Antioxidantes” - Toxicol APPL Pharmacol 1999. 154 (3): 256-263.
56. LOOMIS TA. “Fundamentos de Toxicología” – ED. Acribia Zaragoza. España 1989. 229-243.
57. FRANKEL S. “Gradwohl’s Clinical Laboratory Methods and Diagnostics” – Edit. Acribia. Zaragoza. España; 1970 (1): 123.

- 58. BERNARD J. “Diagnóstico y Tratamiento Clínico por el Laboratorio” –**  
Ediciones Científicas Técnicas. Barcelona. España 1993.
- 59. MCKENSIE S. “Hematología Clínica” – Ed. El Manual Moderno. México**  
D.F; 1991.
- 60. OECD. “Guideline for Testing of Chemicals. Organization for Economic**  
**Cooperation and Development” - Guide N° 414. 2001.**
- 61. OECD. “Guideline for Testing of Chemicals. Organization for Economic**  
**Cooperation and Development” - Guide N° 415. 1983.**
- 62. OECD. “Guideline for Testing of Chemicals. Organization for Economic**  
**Cooperation and Development” - Guide N° 416. 2001**

## **VIII.- ANEXOS**



**FIGURA N° 32**

Se observa saco  
embrionario, hígado,  
riñón, con vasodilatación.

Rata experimental,  
dosis mínima

**FIGURA N° 33**  
Se observa al equipo de  
Investigación en momento  
de la disección y toma de  
muestra.







**FIGURA N° 34**

Crías del grupo control, a  
las 24 horas de nacidos,  
conformación anatómica  
normal.

**FIGURA N° 35**  
Momento de nacimiento  
de crías cianóticas,  
grupo dosis máxima.





**FIGURA N° 36**

Crías de dosis máxima,  
2 nacidas muertas.